

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

KEYTRUDA (PEMBROLIZUMAB)

Tratamento adjuvante de adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com melanoma em estadio IIB ou IIC que foram submetidos a ressecção completa

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

24/07/2023

Keytruda (Pembrolizumab)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 18/07/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Pembrolizumab

Nome do medicamento: Keytruda

Apresentação(ões):

Keytruda – 1 Unidade, Concentrado para solução para perfusão, 25 mg/ml, registo n.º 5691472

Titular da AIM: Merck Sharp & Dohme B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Keytruda em monoterapia está indicado para o tratamento adjuvante de adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com melanoma em estadio IIB, IIC que foram submetidos a ressecção completa.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA: O medicamento Keytruda (Pembrolizumab) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para o tratamento adjuvante de adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com melanoma em estadio IIB, IIC que foram submetidos a ressecção completa.

Face ao comparador vigilância ativa, o pembrolizumab foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

RESTRICÇÕES AO FINANCIAMENTO: Não foi solicitado financiamento para a população de doentes adolescentes com melanoma em estadio III, pelo que pembrolizumab não foi avaliado nesta população.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA: No âmbito da avaliação económica, do medicamento Keytruda (pembrolizumab), procedeu-se à análise do impacto orçamental para avaliar os respetivos custos face ao comparador selecionado na avaliação farmacoterapêutica.

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

Na Europa, a incidência anual de melanoma maligno varia entre 3-5/100 000 nos países mediterrâneos, e 12-35/100 000, nos países nórdicos.¹ A incidência de melanoma tem aumentado nos últimos 40 anos, com uma tendência de estabilização da mortalidade, exceto em homens mais velhos.

A exposição a radiação ultravioleta é o principal fator de risco para melanoma.

Em 2020, foram diagnosticados em Portugal 1071 novos casos de melanoma, e morreram 289 pessoas com a doença. Segundo os dados do Globocan, a prevalência estimada a 5 anos é de 3488 casos. (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>). É provável que estes números estejam subestimados, uma vez que muitos melanomas in situ e superficiais não são reportados.

O prognóstico dos doentes que se apresentam com doença localizada e tumores primários até 1 mm de espessura, é excelente, com mais de 90% dos doentes atingindo os 5 anos de sobrevivência.

Para doentes com melanomas localizados com mais de 1 mm de espessura, a sobrevivência varia entre 50 a 90%, dependendo da espessura do tumor, ulceração e taxa mitótica. Quando há envolvimento dos gânglios linfáticos regionais (estadio III), a sobrevivência varia entre os 20 e os 70%.

A sobrevivência de doentes com melanoma estadio IV, está descrita historicamente como sendo inferior a 10%. No entanto, o surgimento de terapêuticas sistêmicas eficazes originou um aumento do número de doentes com remissões completas a longo prazo.

Cirurgia com margens adequadas, biópsia de gânglio sentinela para tumores pelo menos pT1b e / ou linfadenectomia, é o standard of care para o tratamento curativo de melanoma.

O tratamento adjuvante com pembrolizumab já se encontra financiado nos melanomas estadio III.

No caso dos melanomas estadio II, após a cirurgia, não está indicada qualquer terapêutica sistêmica, entrando os doentes num período de vigilância. De salientar, no entanto, que doentes com melanomas em estadios IIB e IIC, têm maior risco de recorrência e morte que os doentes com melanomas em estadio IIIA e um risco semelhante aos doentes com estadio IIIB. A prevalência de melanomas em estadio IIB e IIC é semelhante à prevalência de melanomas estadio III, cerca de 7% dos novos diagnósticos de melanoma.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Pembrolizumab 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.

Pembrolizumab 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.

As doses de pembrolizumab de 2 mg/kg por perfusão intravenosa cada 3 semanas, 10 mg/kg por perfusão intravenosa cada 3 semanas e 10 mg/kg por perfusão intravenosa cada 2 semanas, foram avaliadas em estudos clínicos de melanoma ou carcinoma do pulmão de células não pequenas previamente tratado.

Com base na modelização e simulação das relações dose/exposição para eficácia e segurança de pembrolizumab, não existem diferenças clinicamente significativas na eficácia ou segurança entre as doses de 200 mg cada 3 semanas, 2 mg/kg por perfusão intravenosa cada 3 semanas e 400 mg cada 6 semanas.

O tratamento adjuvante com pembrolizumab já se encontra financiado nos melanomas estadio III para os doentes adultos. Nos melanomas estadio IIB e IIC, o padrão de cuidados (*standard of care*) é a vigilância.

Adequação das apresentações à posologia¹

Não aplicável.

Horizonte temporal¹

De acordo com o verificado para as análises interinas no estudo KEYNOTE-716, o período mínimo para avaliar as consequências (benefícios e riscos) da terapêutica deverá ser de 12 meses, com análises de sensibilidade aos 24 e 36 meses.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento¹

Considerando as estimativas do Globocan para 2020, foram diagnosticados em Portugal 1071 novos casos de melanoma, e morreram 289 pessoas com a doença;

São poucos os países que reportam a incidência de melanoma em função do estadiamento da doença. No caso da Europa, foi reportada a informação referente a Inglaterra. Neste país, cerca de 70% dos casos de melanoma maligno da pele têm reportado o estadiamento aquando do diagnóstico. A grande maioria dos casos (91%) são diagnosticados nos estadios mais precoces da doença (estadio I ou II) e apenas 9% são diagnosticados nos estadios III ou IV.

O prognóstico dos doentes que se apresentam com doença localizada e tumores primários até 1 mm de espessura, é excelente, com mais de 90% dos doentes atingindo os 5 anos de sobrevivência. Para doentes com melanomas localizados com mais de 1 mm de espessura, a sobrevivência varia entre 50 a 90%, dependendo da espessura do tumor, ulceração e taxa mitótica. Quando há envolvimento dos gânglios linfáticos regionais (estadio III), a sobrevivência varia entre os 20 e os 70%. A sobrevivência de doentes com melanoma estadio IV, está descrita historicamente como sendo inferior a 10%. No entanto, o surgimento de terapêuticas sistêmicas eficazes originou um aumento do número de doentes com remissões completas a longo prazo.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de Pembrolizumab para “*tratamento adjuvante de adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com melanoma em estadio IIB, IIC que foram submetidos a ressecção completa*”

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção e os comparadores selecionados para avaliação de Pembrolizumab.

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

	Indicação/sub-população	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
1	KEYTRUDA em monoterapia está indicado para o tratamento adjuvante de <u>adultos e adolescentes</u> com idade igual ou superior a 12 anos com melanoma em <u>estadio IIB, IIC</u> que foram submetidos a ressecção completa.	Pembrolizumab	Vigilância	Nesta indicação, o <i>standard of care</i> é a vigilância.

Termos de comparação¹

Tabela 2: Termos de comparação¹

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Pembrolizumab - a dose recomendada em adultos é de 200 mg por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos a cada três semanas ou 400mg a cada 6 semanas. A dose recomendada, em monoterapia, em doentes com idade igual ou superior a 12 anos com melanoma é 2 mg/kg de peso corporal (até um máximo de 200 mg), a cada 3 semanas administrada por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos. Os doentes devem ser tratados até recorrência da doença, toxicidade inaceitável ou até à duração de 1 ano.
	Medicamento comparador	Não se aplica.

Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Portaria n.º 234/2015 - Diário da República n.º 153/2015, Série I de 2015-08-07 Aprova o Regulamento e as Tabelas de Preços das Instituições e Serviços Integrados no Serviço Nacional de Saúde
	Medicamento comparador	Não se aplica.

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidas encontram-se na Tabela 3. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticas” e “importantes, mas não críticas”.

Tabela 3: *Medidas de resultado* e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
Medidas de eficácia		
Sobrevivência global	9	Crítica
Sobrevivência livre de doença	6	Importante
Sobrevivência livre de recorrência	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítica
Medidas de Segurança		
Taxa de efeitos adversos	6	Importante
Taxa de efeitos adversos G3-4	8	Crítica
Taxa de abandono por toxicidade	9	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	8	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

O TAIM submeteu um ensaio clínico, controlado por placebo, multicêntrico, aleatorizado, com crossover e dupla ocultação, que avaliou pembrolizumab como tratamento adjuvante de doentes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com melanoma em estadio IIB ou IIC que foram submetidos a ressecção completa - estudo KEYNOTE-716.

Descrição dos estudos incluídos na comparação indireta

Estudo KEYNOTE-716²

O ensaio clínico KEYNOTE-716, é um estudo controlado por placebo, multicêntrico, aleatorizado, com crossover e dupla ocultação, que avaliou pembrolizumab como tratamento adjuvante de doentes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com melanoma em estadio IIB ou IIC que foram submetidos a ressecção completa. Os doentes deviam ter melanoma recém-diagnosticado, confirmado patologicamente, completamente ressecado e com margens negativas, e não poderiam ter recebido qualquer terapêutica sistémica para melanoma em estadio II.

Os estádios IIB e IIC de melanoma cutâneo foram definidos como categoria T, T3b, T4a ou T4b, sem metástases ganglionares regionais (N0), confirmado por biópsia do gânglio sentinela, em acordo com a classificação da 8ª edição AJCC.

A estratificação dos estádios do melanoma é descrita na tabela 4.

Tabela 4. Estratificação dos estádios do melanoma (fonte: CLINICAL STUDY REPORT P716V03MK3475)

Melanoma Stage	T-Stage	T-Stage Definition (Thickness and Ulceration Status)
IIB	T3b	>2.0-4.0 mm with ulceration
IIB	T4a	>4.0 mm without ulceration
IIC	T4b	>4.0 mm with ulceration
T-stage of disease as defined by thickness and ulceration status per American Joint Committee on Cancer guidelines eighth edition.		

Os doentes foram recrutados em 160 centros académicos ou hospitais de 16 países (África do Sul, Alemanha, Austrália, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Espanha, Estados Unidos, França, Israel, Itália, Japão, Polónia, Reino Unido e Suíça). Portugal não incluiu doentes neste ensaio.

Desenho do estudo

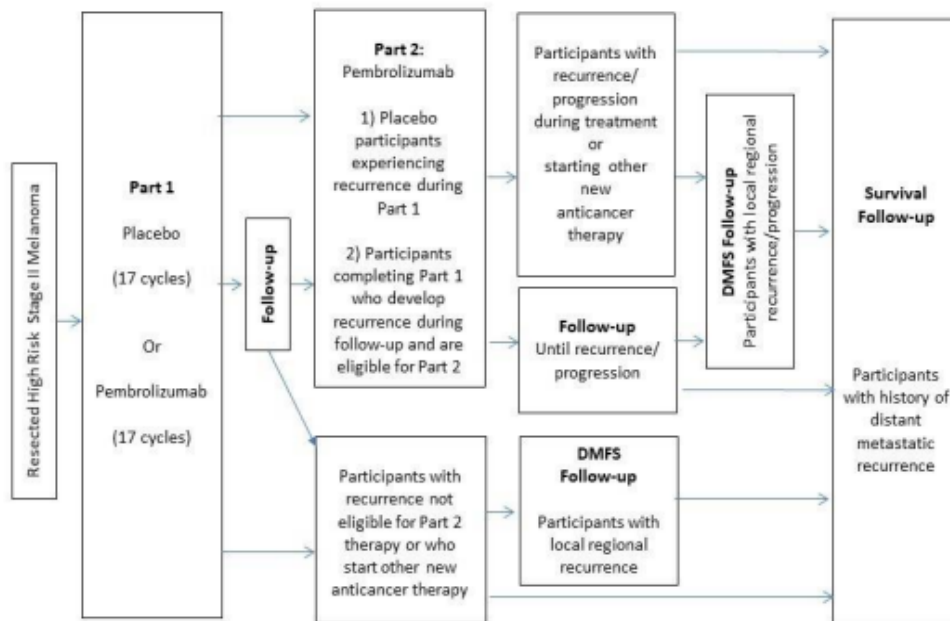
Os doentes foram aleatorizados (1:1) para dois braços de tratamento: Braço 1 (pembrolizumab): 200 mg a cada três semanas (ou a dose pediátrica [12 a 17 anos de idade] de 2 mg/kg por via intravenosa [até um máximo de 200 mg] a cada três semanas); Braço 2 (placebo): solução salina por via intravenosa a cada três semanas. A aleatorização ocorreu nas 12 semanas após realização da cirurgia.

O parâmetro de avaliação primária de eficácia do estudo KEYNOTE-716 foi a sobrevivência livre de recorrência (RFS). Os parâmetros secundários foram a sobrevivência livre de metástases à distância (DMFS), a sobrevivência global (OS) e o perfil de segurança de pembrolizumab.

O estudo foi composto por duas partes: Parte 1: os doentes elegíveis foram designados aleatoriamente numa proporção de 1:1 para receber terapêutica adjuvante com a dose de pembrolizumab para adultos (≥ 18 anos) de 200 mg IV a cada 3 semanas ou a dose pediátrica (idade ≥ 12 a < 18 anos) de 2 mg/kg IV até um máximo de 200 mg a cada 3 semanas, ou placebo (solução salina IV) a cada 3 semanas, até um total de 17 ciclos (cada ciclo = 21 dias) ou até recorrência da doença ou toxicidade inaceitável; Parte 2: fase de crossover/reexposição sem ocultação do estudo em que doentes elegíveis com recorrência da doença são tratados com pembrolizumab se cumprirem os critérios de elegibilidade.

Os resultados da Parte 2 por serem ainda imaturos e não se encontrarem disponíveis, não foram apresentados para esta avaliação. O desenho do estudo encontra-se descrito na Figura 1.

Figura.1 Desenho do estudo (fonte: CLINICAL STUDY REPORT P716V03MK3475)



No que diz respeito aos **critérios de inclusão**, estes foram: idade ≥ 12 anos; consentimento informado por parte do doente ou do seu representante legal; ressecção cirúrgica e confirmação histológica/patológica de novo diagnóstico de melanoma cutâneo em estadio IIB ou IIC (de acordo com o *AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition*); categoria T3b, T4a ou T4b com amostra de biópsia de gânglio sentinela negativa confirmada patologicamente e sem evidência de doença metastática local ou à distância; sem tratamento anterior para melanoma além da ressecção cirúrgica completa da lesão de melanoma primário atual; <12 semanas decorridas entre a ressecção cirúrgica completa e a primeira dose da terapêutica em estudo e com cicatrização completa da ferida; PS ECOG 0 ou 1 (doentes com 18 anos) ou pontuação na escala *Lansky Play-Performance* ≥ 50 (crianças com idade ≤ 16 anos) ou pontuação na escala Karnofsky ≥ 50 (crianças com idade entre 16 e 18 anos); doentes do sexo feminino em idade fértil e doentes do sexo masculino devem concordar em seguir as orientações de contraceção do protocolo durante o período de tratamento e por ≥ 120 dias após; função hematológica, renal, hepática e de coagulação adequadas.

Os principais **critérios de exclusão** foram: melanoma da úvea ou ocular; malignidade progressiva adicional conhecida que necessitou de terapêutica antineoplásica ativa (incluindo hormonal) ou cirurgia

nos últimos 5 anos (carcinoma basal da pele, carcinoma de células escamosas da pele, melanoma primário não ulcerado com 1mm de profundidade sem envolvimento ganglionar ou carcinoma *in situ* que tenha sido submetido a terapêutica potencialmente curativa); diagnóstico de imunodeficiência ou tratamento com corticoterapia sistêmica de longo prazo (10mg/dia de prednisolona ou equivalente) ou qualquer outra forma de terapêutica imunossupressora ≤ 7 dias antes da primeira dose do medicamento em estudo; receber terapêutica anterior com um agente anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-PD-L2 ou agente direcionado a outro recetor de células T estimulador ou co-inibidor; terapêutica sistêmica anterior para melanoma; história de radioterapia para melanoma antes da entrada no estudo.

Na data de cutoff a 4 de janeiro de 2022 tinham sido aleatorizados um total de 976 doentes, 7 doentes não receberam tratamento, os restantes 969 doentes receberam pelo menos uma dose de tratamento do estudo. Nesta data, a maioria dos doentes permanecia no estudo, 450 (92,4%) no braço de pembrolizumab e 445 (91%) no braço placebo.

Os doentes foram submetidos a exames imagiológicos a cada seis meses desde a aleatorização até ao final do 4º ano e uma vez no ano 5 desde a aleatorização ou até recorrência, conforme o que ocorresse primeiro.

Mais doentes no braço pembrolizumab descontinuaram tratamento comparativamente com os doentes do braço placebo (163 [33,7%] e 118 [24,3%], respetivamente). Os principais motivos para descontinuação do estudo foram eventos adversos, recaída/recorrência, e desistência do doente, em ambos os braços, no entanto mais doentes descontinuaram por eventos adversos no braço pembrolizumab comparativamente com placebo (17,6% vs. 4,7%), menos doentes no braço pembrolizumab descontinuaram por recaída/recorrência (5,0% vs. 12,6%).

No total, 53 doentes participaram na Parte 2 do estudo. Destes, 22 continuavam a receber a intervenção em estudo à data de cutoff. Um resumo da disposição dos doentes está disponível na Tabela 5.

Tabela 5. Disposição dos doentes, população ITT (fonte: CLINICAL STUDY REPORT P716V03MK3475)

	Pembrolizumab		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participant in population	487		489		976	
Trial Disposition						
Discontinued	37	(7.6)	44	(9.0)	81	(8.3)
Death	24	(4.9)	28	(5.7)	52	(5.3)
Associated with COVID-19	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.3)
Lost To Follow-Up	2	(0.4)	3	(0.6)	5	(0.5)
Not Associated with COVID-19, No Further Information	2	(0.4)	3	(0.6)	5	(0.5)
Withdrawal By Subject	11	(2.3)	13	(2.7)	24	(2.5)
Associated with COVID-19, No Further Information	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Not Associated with COVID-19, No Further Information	9	(1.8)	11	(2.2)	20	(2.0)
Not Associated with COVID-19, Subsequently Died	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.3)
Participants Ongoing	450	(92.4)	445	(91.0)	895	(91.7)
Participant Study Medication Disposition in Part 1						
Started	483		486		969	
Completed	320	(66.3)	368	(75.7)	688	(71.0)
Discontinued	163	(33.7)	118	(24.3)	281	(29.0)
Adverse Event	85	(17.6)	23	(4.7)	108	(11.1)
Associated with COVID-19	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
Lost To Follow-Up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Non-Compliance With Study Drug	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Physician Decision	10	(2.1)	4	(0.8)	14	(1.4)
Associated with COVID-19	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.2)
Protocol Violation	4	(0.8)	1	(0.2)	5	(0.5)
Relapse/Recurrence	24	(5.0)	61	(12.6)	85	(8.8)
Withdrawal By Subject	40	(8.3)	27	(5.6)	67	(6.9)
Associated with COVID-19	6	(1.2)	7	(1.4)	13	(1.3)
Participant Study Medication Disposition in Part 2						
Started	4		49		53	
Completed	0	(0.0)	10	(20.4)	10	(18.9)
Discontinued	1	(25.0)	20	(40.8)	21	(39.6)
Adverse Event	0	(0.0)	5	(10.2)	5	(9.4)
Physician Decision	0	(0.0)	1	(2.0)	1	(1.9)
Participant Study Medication Disposition in Part 2						
Progressive Disease	1	(25.0)	5	(10.2)	6	(11.3)
Relapse/Recurrence	0	(0.0)	8	(16.3)	8	(15.1)
Withdrawal By Subject	0	(0.0)	1	(2.0)	1	(1.9)
Participants Ongoing	3	(75.0)	19	(38.8)	22	(41.5)

Relativamente à **análise estatística**, o parâmetro RFS foi avaliado na população com intenção de tratar (ITT) tendo sido utilizado o método não paramétrico de Kaplan-Meier para estimar a curva RFS em cada grupo de tratamento e o teste *log-rank* estratificado com o método Efron para as comparações de tratamento. O *hazard ratio* foi calculado utilizando o modelo estratificado de Cox.

Foram planeadas cinco análises interinas e uma análise final. A primeira análise interina foi planeada depois de finalizado todo o recrutamento e após observação de 128 eventos RFS, para testar a superioridade de pembrolizumab vs. placebo no que se refere ao parâmetro RFS avaliado pelo investigador (hipótese primária). A segunda análise interina foi planeada após observação de 179

eventos RFS, no entanto o número real da análise final RFS foi realizada com 187 eventos. A terceira análise interina estava planeada para aferição do parâmetro secundário de eficácia DMFS após a observação de aproximadamente 146 eventos DMFS, tendo sido efetivamente incluídos 158 eventos.

A estratégia de multiplicidade seguiu uma abordagem *step-down* da hipótese primária (RFS) para as duas hipóteses secundárias (DMFS e OS). O erro geral do tipo I foi controlado em 2,5% (unilateral), com 2,5% inicialmente alocados para a hipótese RFS. Foi utilizado o método de Maurer e Bretz para controlar a multiplicidade de várias hipóteses, bem como das análises interinas.

De acordo com a estratégia de multiplicidade, e dado que a comparação RFS foi estatisticamente significativa na primeira análise interina (data cutoff de 4 de dezembro de 2020), o alfa de 2,5% foi realocado para a comparação DMFS.

A análise de segurança seguiu uma abordagem por níveis. Não ocorreram eventos de Nível 1 e a estimativa pontual e os intervalos de confiança a 95% para comparações entre tratamentos por meio do método Miettinen e Nurminen foram obtidos para os parâmetros de segurança de Nível 2. Para os parâmetros de segurança de Nível 3 foram apenas obtidas as estimativas pontuais por braço de tratamento.

À data de cutoff, 25 participantes tinham sido prematuramente desocultados, 21 dos quais por razões de segurança e 4 inadvertidamente pelo centro. Um resumo dos doentes incluindo em cada população à data de corte de 4 de Janeiro de 2022 é descrito na Tabela 6.

Tabela 6. População do estudo à data de corte de 4 de Janeiro de 2022 (fonte: CLINICAL STUDY REPORT P716V03MK3475)

	Pembrolizumab	Placebo	Total
Number of Participants Screened			1182
Number of Participants Randomized (Planned Treatment) (ITT)	487	489	976
Number of Participants Received Treatment in Part 1 (Actual Treatment) (APaT)	483	486	969
Number of Participants Randomized and Did not Receive Treatment	4	3	7
Number of Participants Received Treatment in Part 2 (Actual Part 1 Treatment) (APaT)	4	49	53

Foram reportados desvios importantes ao protocolo em 52 (5,3%) dos participantes. Esses desvios importantes não tiveram impacto na segurança global ou na integridade do estudo. Nenhum participante foi excluído por desvios importantes ao protocolo.

As características dos doentes no basal estavam balanceadas nos dois braços de tratamento do estudo. A maioria dos 976 doentes incluídos no ensaio eram do sexo masculino (60,3%), com uma idade mediana de 61 anos (intervalo 16-87) e 39% com 65 anos ou mais. Este estudo incluiu também 2 doentes adolescentes (um por braço de tratamento).

O estado de performance status (ECOG) foi maioritariamente de 0 (93%) ou 1 (7%). A maioria das categorias T estava bem representada na população em estudo (T3b 41%; T4a 23%; T4b 35%), com predominância do estadio IIB (625 doentes (64%) vs. 340 (34,8%) para o estadio IIC). As **características na avaliação basal para a população ITT** do ensaio KEYNOTE-716 encontram-se descritas na tabela 7.

Tabela 7. Características na avaliação basal da população ITT do ensaio KEYNOTE-716 (fonte: CLINICAL STUDY REPORT P716V03MK3475)

	Pembrolizumab		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	487		489		976	
Sex						
Male	300	(61.6)	289	(59.1)	589	(60.3)
Female	187	(38.4)	200	(40.9)	387	(39.7)
Age (Years)						
12 - 17	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
18 - 64	302	(62.0)	294	(60.1)	596	(61.1)
≥ 65	184	(37.8)	194	(39.7)	378	(38.7)
Mean	59.0		59.6		59.3	
SD	12.6		13.3		12.9	
Median	60.0		61.0		61.0	
Range	16 to 84		17 to 87		16 to 87	
Race						
American Indian Or Alaska Native	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Asian	4	(0.8)	1	(0.2)	5	(0.5)
Black Or African American	4	(0.8)	4	(0.8)	8	(0.8)
Multiple	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Black Or African American White	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
White	435	(89.3)	439	(89.8)	874	(89.5)
Missing	42	(8.6)	45	(9.2)	87	(8.9)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	49	(10.1)	30	(6.1)	79	(8.1)
Not Hispanic Or Latino	390	(80.1)	409	(83.6)	799	(81.9)
Not Reported	42	(8.6)	45	(9.2)	87	(8.9)
Unknown	6	(1.2)	5	(1.0)	11	(1.1)
Geographic Region						
US	95	(19.5)	80	(16.4)	175	(17.9)
Non-US	392	(80.5)	409	(83.6)	801	(82.1)
ECOG						
0	454	(93.2)	452	(92.4)	906	(92.8)
1	32	(6.6)	35	(7.2)	67	(6.9)
2	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Not Applicable	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
KPS Status						
100 - Normal. No complaints. No evidence of disease.	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
Not Applicable	486	(99.8)	488	(99.8)	974	(99.8)
T-Stage						
T3a	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
T3b	200	(41.1)	201	(41.1)	401	(41.1)
T4a	113	(23.2)	116	(23.7)	229	(23.5)
T4b	172	(35.3)	172	(35.2)	344	(35.2)
Nodal Involvement						
NX	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.3)
N0	481	(98.8)	487	(99.6)	968	(99.2)
N1C	4	(0.8)	1	(0.2)	5	(0.5)
Metastatic Staging						
M0	487	(100.0)	487	(99.6)	974	(99.8)
M1C	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
M1D	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Overall Cancer Stage						
IIA	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
IIB	309	(63.4)	316	(64.6)	625	(64.0)
IIC	171	(35.1)	169	(34.6)	340	(34.8)
IIIC	4	(0.8)	1	(0.2)	5	(0.5)
IV	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.2)
Missing	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.3)
Stratification						
Pediatric Age 12 to 17	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
IIB T3b >2.0-4.0 mm with ulceration	199	(40.9)	198	(40.5)	397	(40.7)
IIB T4a >4.0 mm without ulceration	112	(23.0)	114	(23.3)	226	(23.2)
IIC T4b >4.0 mm with ulceration	175	(35.9)	176	(36.0)	351	(36.0)
ECOG is not applicable for pediatric participants. KPS is not applicable for adult participants. Database Cutoff Date: 04JAN2022.						

Relativamente aos **resultados de eficácia comparada**, estes baseiam-se na população ITT constituída por todos os 976 doentes randomizados.

Os resultados apresentados têm por base a avaliação interina 3, com 158 eventos de DMFS e 234 eventos RFS à data de cutoff. A duração mediana de follow-up na população ITT foi de 26,9 meses (4,6 a 39,2 meses) e foi semelhante entre os dois braços de tratamento.

O resultado de avaliação primária de eficácia do estudo KEYNOTE-716 foi a sobrevivência livre de recorrência (RFS): tempo desde a aleatorização até à data da primeira recorrência (local, regional ou metástase à distância) ou morte por qualquer causa, conforme o que ocorreu primeiro. Os novos casos incidentes de melanoma e segundo diagnóstico de cancro, que seriam contabilizados na sobrevivência livre de doença, não foram contabilizados como eventos para RFS.

Os resultados secundários foram a sobrevivência livre de metástases à distância (DMFS): tempo desde a aleatorização até à data do primeiro diagnóstico de metástase à distância (metástase à distância refere-se ao cancro que se espalhou a partir do tumor original (primário) e além dos tecidos e gânglios linfáticos locais para órgãos ou gânglios linfáticos distantes); sobrevivência global (OS): tempo desde aleatorização até morte por qualquer causa; perfil de segurança.

À data de cutoff a duração mediana de exposição ao tratamento em estudo manteve-se desde a IA2, e foi igual nos dois braços (337 dias). No braço pembrolizumab e placebo, 83,0% e 74,1% doentes tiveram pelo menos 6 e 10 meses de exposição, respetivamente.

De acordo com a estratégia de multiplicidade, e dado que a comparação RFS foi estatisticamente significativa na primeira análise interina (data cutoff de 4 de dezembro de 2020), o alfa de 2,5% foi realocado para a comparação DMFS. O critério de sucesso para o parâmetro secundário de eficácia DMFS foi atingido na IA3, como preconizado no plano de análise estatística.

Os resultados da terceira análise interina, com data de cutoff de 4 de janeiro de 2022, e após observação de 158 eventos DMFS e 234 eventos RFS, apresentam uma mediana de seguimento de 27,4 meses (intervalo de 14,0 a 39,4 meses), com duração semelhante nos dois braços de tratamento.

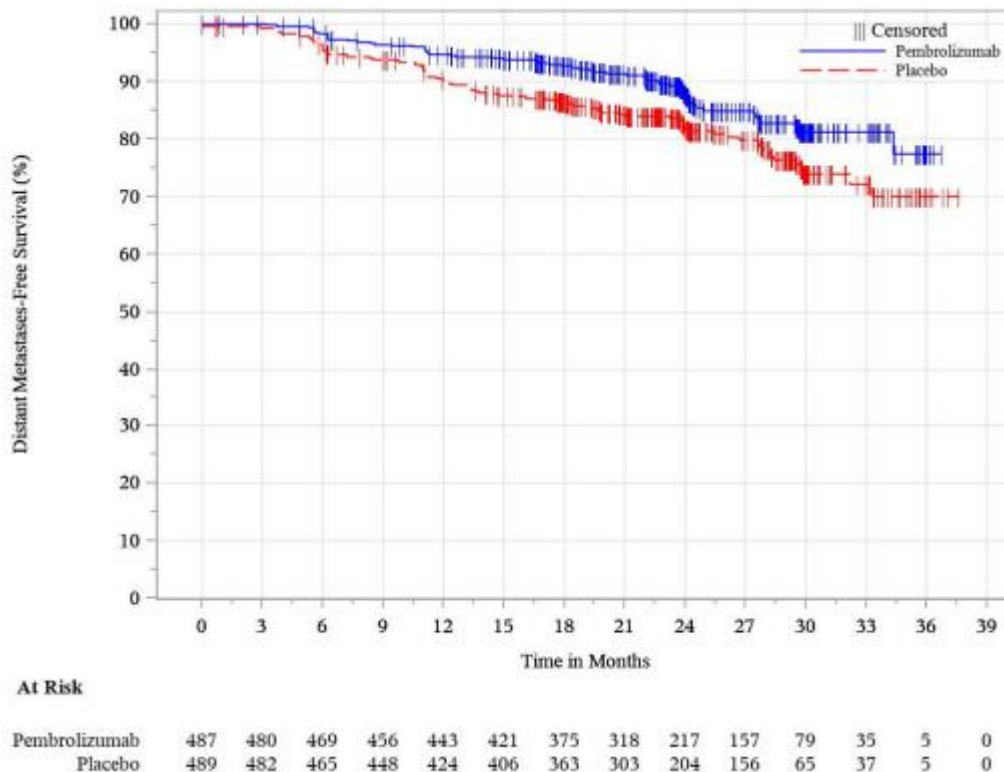
O tratamento adjuvante com pembrolizumab resultou numa melhoria clínica e estatisticamente significativa no parâmetro DMFS por comparação com placebo, demonstrando uma redução de 36% no risco de metástases à distância (HR: 0,64; IC 95% 0,47 – 0,88; p=0,00292, Tabela 8).

Tabela 8. Análise da sobrevivência livre de metástases à distância (População ITT) (fonte: CLINICAL STUDY REPORT P716V03MK3475, Data de Cutoff: 04JAN2022)

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-month	Event Rate/100 Person-months	Median DMFS ^a (months) (95% CI)	DMFS Rate at 18 months in % ^a (95% CI)
Pembrolizumab	487	63 (12.9)	11100.8	0.6	NR (NR, NR)	92.7 (89.9, 94.7)
Placebo	489	95 (19.4)	10870.0	0.9	NR (NR, NR)	86.5 (83.1, 89.3)
Pairwise Comparisons					Hazard Ratio^b (95% CI)^b	p-Value
Pembrolizumab vs. Placebo					0.64 (0.47, 0.88)	0.00292 ^c

As curvas KM para DMFS separaram-se em aproximadamente 3 meses e permaneceram separadas. À data de cutoff, a DMFS mediana ainda não tinha sido atingida em nenhum grupo. As taxas de DMFS por estimativa Kaplan-Meier aos 12, 18 e 24 meses foram superiores no braço de pembrolizumab por comparação com o braço placebo e permaneceram superiores por 36 meses (Figura 2).

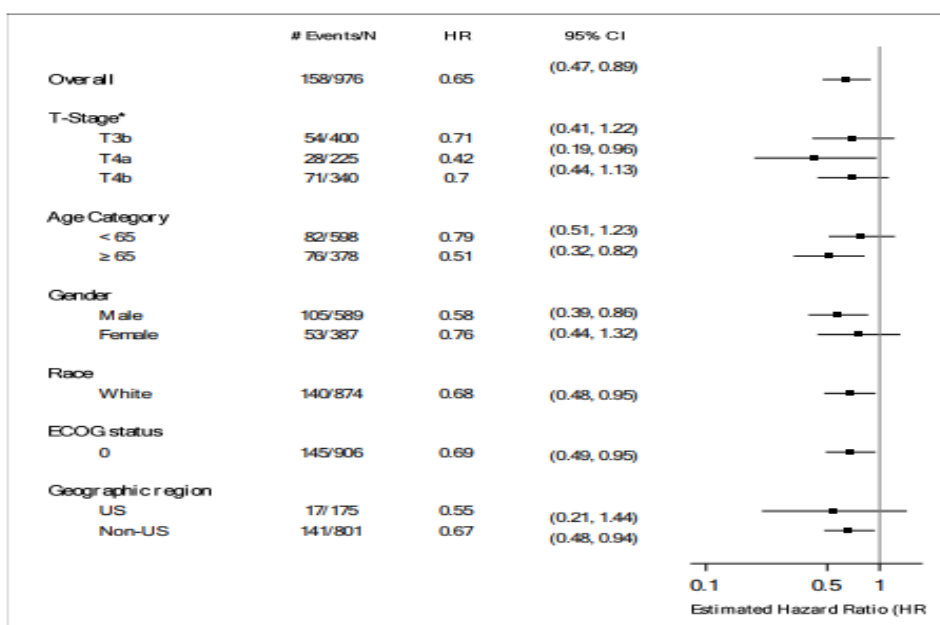
Figura 2. Estimativa de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de metástases à distância (População ITT) (fonte: CLINICAL STUDY REPORT P716V03MK3475, Data de Cutoff: 04JAN2022)



Dos 158 doentes com um evento DMFS, 41 (25,9%) foram submetidos a procedimento cirúrgico (17 [27,0%] no braço pembrolizumab e 24 [25,3%] no braço placebo. Menos doentes no grupo de pembrolizumab foram submetidos a ressecção de metástases no pulmão (8 [12,7%]) comparativamente com o grupo placebo (17 [17,9%]). No total, 25 (15,8%) doentes com metástases à distância, receberam subsequente radioterapia paliativa ou para controlo da doença metastática (15 [23,8%] e 10 [10,5%] doentes em pembrolizumab e placebo, respetivamente). O número de doentes que receberam terapêutica sistémica subsequente após terem completado ou descontinuado o tratamento do estudo foi similar em ambos os braços. Menos doentes em pembrolizumab (10 [15,9%]) receberam terapêutica combinada com anti-PD-1/anti-CTLA-4 comparativamente com placebo (22 [23,2%]) depois da primeira metástase à distância. No grupo em pembrolizumab, mais doentes fizeram terapêuticas alvo dirigidas ao BRAF/MEK.

Os resultados do parâmetro DMFS nos subgrupos pré-especificados (categoria T, idade, sexo, raça, PS ECOG e região geográfica) foram consistentes com os resultados alcançados na análise primária para a população ITT, com benefício para o grupo de doentes tratado com pembrolizumab face a placebo. Estes resultados para as estimativas de Kaplan Meier para os subgrupos de risco devem ser interpretados com cuidado, pelo baixo número de doentes analisados (Figura 3).

Figura 3. Análise de subgrupos para sobrevivência livre de metástases à distância na população ITT do estudo KN-716 (fonte: CLINICAL STUDY REPORT P716V03MK3475)



A análise de sensibilidade da DMFS que incluiu as mortes, foi feita na análise interina 3. Os resultados foram consistentes com a análise na população global, com uma melhoria na DMFS no grupo pembrolizumab versus placebo (HR=0,64 [IC95%: 0,47- 0,87]; p=0,00207), tendo-se verificado o mesmo na análise aos 12, 24 e 36 meses.

Não foram apresentados resultados sobre sobrevivência global

No que diz respeito à sobrevivência livre de recorrência (RFS), que era o resultado primário de eficácia do estudo, foi atingida significância estatística na primeira análise interina (data de corte 4 de Dezembro de 2020). Por isso, de acordo com a estratégia de multiplicidade, o alfa de 2.5% foi realocado para a comparação da sobrevivência livre de metástases à distância.

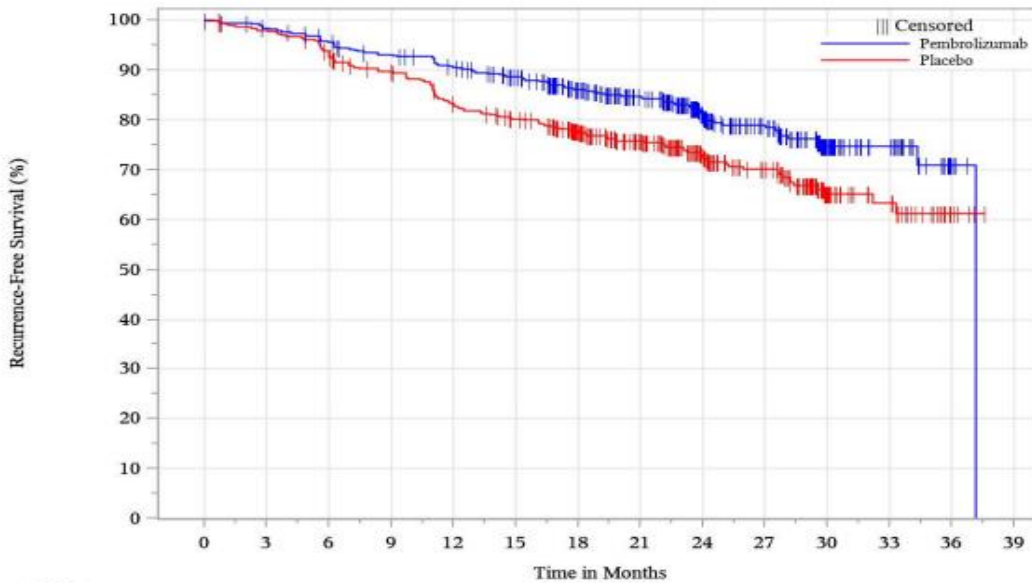
Os resultados descritivos das análises interinas 2 e 3 também suportaram os resultados da análise interina 1, com tempo de seguimento adicional. No seguimento adicional de 6 meses após a IA1, a IA2 (com data de cutoff de 21 de junho de 2021) continuou a existir uma melhoria clinicamente significativa no parâmetro RFS por comparação com placebo. Os resultados na análise interina 3 (com data de cutoff de 4 de janeiro de 2022) mostram um benefício contínuo com um tempo de seguimento mais longo (mediana de follow-up de 27,4 meses). A taxa de RFS a 24 meses foi de 81,2% (IC 95%: 77,1 – 84,7) no braço de pembrolizumab e 72,8% (IC 95%: 68,4 – 76,8) no braço placebo. O HR foi de 0,64 (IC 95%: 0,50 – 0,84).

O tratamento adjuvante com pembrolizumab, resultou numa redução de 36% no risco de recorrência ou morte (HR:0,65; IC 95%: 0,46-0,92; p=0,00658), com uma mediana de duração de follow-up de 14,3 meses na IA1.

À data de cutoff, a RFS mediana era de 37,2 meses para pembrolizumab (IC95%: NR, NR) e não atingida no grupo placebo. A RFS mediana no grupo pembrolizumab foi atingida quando o último doente de risco experimentou um evento RFS.

As curvas KM para RFS separaram-se a partir dos 6 meses e permaneceram separadas (Figura 4). As taxas de RFS do mês 6 ao mês 24 foram superiores no braço pembrolizumab em comparação com o braço placebo.

Figura 4. Estimativa de Kaplan-Meier para RFS na população ITT (fonte: CLINICAL STUDY REPORT P716V03MK3475)



At Risk

Pembrolizumab	487	472	456	440	424	401	351	300	204	148	73	33	5	0
Placebo	489	477	454	428	393	373	327	271	180	140	57	33	5	0

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-month	Event Rate/100 Person-months	Median RFS ^a (months) (95% CI)	RFS Rate at 18 months in % ^a (95% CI)
Pembrolizumab	487	95 (19.5)	10653.6	0.9	37.2 (NR, NR)	86.1 (82.6, 88.9)
Placebo	489	139 (28.4)	10200.7	1.4	NR (NR, NR)	77.8 (73.7, 81.2)
Pairwise Comparisons					Hazard Ratio^b (95% CI)^b	
Pembrolizumab vs. Placebo					0.64 (0.50, 0.84)	

Na Parte 1 do estudo, menos doentes no grupo pembrolizumab sofreram recorrência da doença comparativamente com placebo. Menos doentes no braço pembrolizumab apresentaram metástases à distância quando comparado com placebo (45 [9,24%] vs. 77 [15,75%]).

Nos subgrupos pré-especificados (categoria T, idade, sexo, raça, PS ECOG e região geográfica) os resultados foram consistentes com os da análise primária para a população ITT, com benefício para o grupo de doentes tratado com pembrolizumab. Na análise interina 3, os resultados do parâmetro RFS nos subgrupos pré-especificados foram consistentes com os resultados alcançados na análise primária para a população ITT, com benefício para o grupo de doentes tratado com pembrolizumab versus placebo.

Keytruda (Pembrolizumab)

Dos 234 doentes com um evento RFS durante a Parte 1 do estudo, 124 (53,0%) foram submetidos a ressecção cirúrgica, 31 (13,2%) receberam subsequente radioterapia paliativa ou para controlo da doença recorrente/metastática, e 122 (51,2%) receberam terapêutica sistémica.

Não foi conduzida nenhuma análise de sensibilidade para RFS.

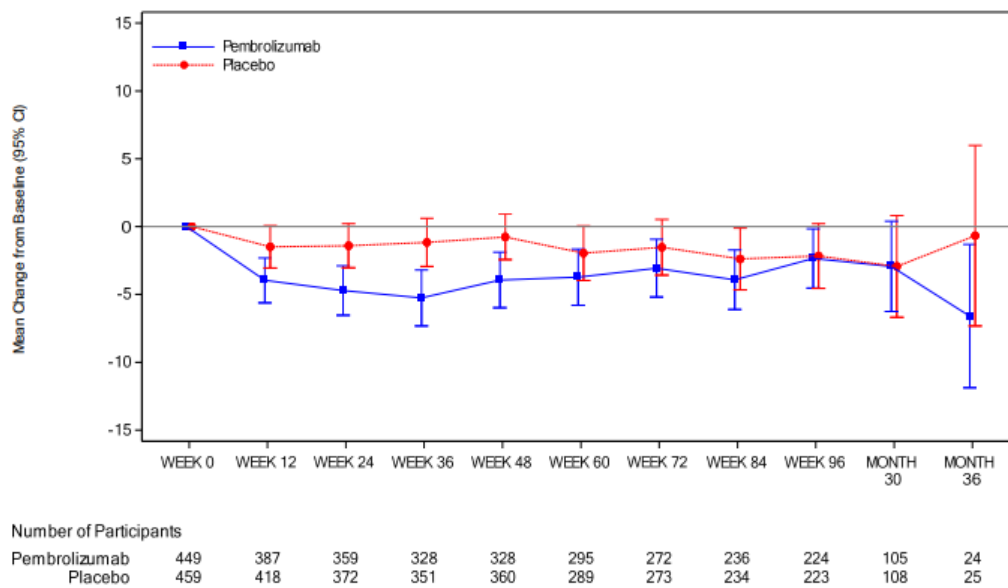
Não foram apresentados dados para a sobrevivência livre de doença.

No que diz respeito à qualidade de vida, A semana 72 do ensaio KN-716 foi selecionada como o ponto temporal para analisar a variação em relação ao nível basal para o EORTC QLQ-C30.

O tratamento adjuvante com pembrolizumab nas semanas 48 e 72 resultou numa diferença nas médias dos mínimos quadrados (MQ) de -3,67 (IC 95%: -5,91, -1,44) e -2,43 (IC 95%: -4,79, - 0,07) no estado de saúde global / qualidade de vida, respetivamente, em comparação com placebo. A variação em relação ao basal na função física até às semanas 48 e 72 foi semelhante nos dois braços de tratamento.

A semana 72 foi selecionada como o temporal para analisar a variação em relação ao nível basal para o EQ-5D-5L. A variação média em relação ao nível basal da pontuação EQ-5D-5L VAS nas semanas 48 e 72 mostrou resultados semelhantes entre os grupos de tratamento (Figura 5).

Figura 5. Variação em relação ao basal e IC 95% no EORTC QLQ-C30 ao longo do tempo (População FAS PRO) (fonte: CLINICAL STUDY REPORT P716V03MK3475)



Relativamente aos **resultados de segurança comparada**, a análise dos resultados de segurança ocorreu na população dos 969 doentes randomizados que receberam pelo menos uma dose do tratamento em estudo.

Dos 969 doentes, na Parte 1 do estudo KEYNOTE-716, a maioria teve pelo menos 1 evento adverso (EA) (462 [95,7%] no braço pembrolizumab e 445 [91,6%] no braço placebo).

Foram reportadas incidências mais elevadas de EA no braço pembrolizumab por comparação com o braço placebo para EA graves, EA graves relacionados com a terapêutica e descontinuação da terapêutica por EA (Tabela 9).

Tabela 9. Resumo dos eventos adversos (fonte: CLINICAL STUDY REPORT P716V03MK3475)

	Pembrolizumab		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	483		486	
with one or more adverse events	462	(95.7)	445	(91.6)
with no adverse event	21	(4.3)	41	(8.4)
with drug-related ^a adverse events	400	(82.8)	309	(63.6)
with toxicity grade 3-5 adverse events	137	(28.4)	97	(20.0)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	83	(17.2)	24	(4.9)
with serious adverse events	103	(21.3)	94	(19.3)
with serious drug-related adverse events	49	(10.1)	11	(2.3)
who died	1	(0.2)	5	(1.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	83	(17.2)	22	(4.5)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	77	(15.9)	12	(2.5)
discontinued drug due to a serious adverse event	37	(7.7)	12	(2.5)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	32	(6.6)	4	(0.8)

As análises de subgrupo por idade, sexo, raça, PS ECOG e região, mostraram que as incidências e tipos de EA eram geralmente semelhantes aos da população geral.

A incidência global de EA foi maior para pembrolizumab (82,8%) comparativamente com placebo (63,6%). A maioria dos EA foi de grau 1 ou 2 em termos de gravidade tanto no braço pembrolizumab (20,3% e 47,0%, respectivamente) quanto no braço placebo (32,1% e 39,5%, respectivamente).

Os EA que ocorreram em maior percentagem no braço pembrolizumab do que no braço placebo, e com a maior diferença de incidência entre os braços de tratamento ($\geq 8\%$), foram prurido, erupção cutânea, hipotireoidismo e hipertireoidismo. Os EA reportados com maior frequência no braço pembrolizumab foram fadiga, diarreia, prurido, artralgia, erupção cutânea, cefaleia, hipotireoidismo, náusea, tosse, ALT aumentada, astenia, hipertireoidismo e mialgia.

A incidência global de EA grau 3-4 relacionados com a terapêutica foi maior para pembrolizumab (17,2%) comparativamente com placebo (4,9%). A hepatite auto-imune, rash, insuficiência adrenal, colite e diarreia foram mais reportados no braço pembrolizumab quando comparado com placebo.

A descontinuação por EA relacionado com a terapêutica foi de 15,3% no braço pembrolizumab e 6,4% no braço placebo. Os EA mais frequentemente associados a descontinuação do tratamento (incidência $\geq 1,0\%$) foram artralgia, diarreia e hipertireoidismo no braço pembrolizumab e diarreia no braço placebo.

Keytruda (Pembrolizumab)

Não foi reportada qualquer morte devido a um EA relacionado com a terapêutica.

Não existem dados disponíveis para a população pediátrica.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de Pembrolizumab foi analisado face às alternativas comparadoras disponíveis, para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, os resultados provenientes do estudo KEYNOTE 716 demonstram que existe benefício adicional de pembrolizumab relativamente a placebo na Sobrevivência Livre de Recorrência (RFS). O tratamento adjuvante com pembrolizumab, resultou numa redução de 36% no risco de recorrência ou morte (HR:0,65; IC 95%: 0,46-0,92; p=0,00658), com uma mediana de duração de follow-up de 14,3 meses. Não existem resultados de sobrevivência global nem de sobrevivência livre de doença. O tratamento com pembrolizumab não foi associado a uma deterioração da qualidade de vida.

Os dados de sobrevivência global e sobrevivência livre de doença são imaturos.

O tratamento com pembrolizumab não foi associado a uma deterioração da qualidade de vida.

No que diz respeito à segurança, o tratamento com pembrolizumab resultou em mais eventos adversos (globais e de grau 3 / 4) e em mais abandono da terapêutica por eventos adversos. Não se observaram mortes relacionadas com o tratamento.

O estudo KEYNOTE 716 apenas incluiu dois doentes com idades entre os 12 e os 17 anos.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. O TAIM submeteu um ensaio clínico relevante.

No entanto, apenas existem resultados de eficácia comparativa de Sobrevivência Livre de Recorrência (medida de eficácia importante). Não existem ainda resultados de sobrevivência global e os resultados de qualidade de vida são exploratórios (medidas de eficácia crítica). Também não existem resultados de sobrevivência livre de doença (medida de eficácia importante).

Não foram apresentados resultados de eficácia e segurança comparativos para a população de doentes com idades entre os 12 e os 17 anos.

Considerando estes aspetos, a qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de Keytruda (pembrolizumab) no “tratamento adjuvante de adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com melanoma em estadio IIB, IIC que foram submetidos a ressecção completa”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de Keytruda (pembrolizumab) em duas subpopulações de doentes, nomeadamente os doentes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com melanoma em estadio IIB ou IIC que foram submetidos a ressecção completa, e os doentes adolescentes com idade entre os 12 e os 18 com melanoma em estadio III que foram submetidos a ressecção completa, tendo a empresa apenas solicitado financiamento nos doentes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com melanoma em estadio IIB ou IIC que foram submetidos a ressecção completa.

O TAIM submeteu resultados interinos de ensaio clínico controlado por placebo, multicêntrico, aleatorizado, com crossover e dupla ocultação, que avaliou pembrolizumab como tratamento adjuvante

de doentes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com melanoma em estadio IIB ou IIC que foram submetidos a ressecção completa.

No que diz respeito ao resultado de sobrevivência livre de recorrência (RFS), os dados provenientes do estudo KEYNOTE 716 suportam o benefício adicional de pembrolizumab relativamente a placebo na RFS. O tratamento adjuvante com pembrolizumab, resultou numa redução de 36% no risco de recorrência ou morte (HR:0,65; IC 95%: 0,46-0,92; p=0,00658), com uma mediana de duração de follow-up de 14,3 meses. Não existem resultados de sobrevivência global nem de sobrevivência livre de doença. O tratamento com pembrolizumab não foi associado a uma deterioração da qualidade de vida.

Relativamente à segurança, o tratamento com pembrolizumab resultou em mais eventos adversos (globais e de grau 3 / 4) e em mais abandono da terapêutica por eventos adversos. Não se observaram mortes relacionadas com o tratamento.

Relativamente à população pediátrica, não foram apresentados resultados de eficácia e segurança comparativa nesta indicação. No entanto, tratando-se de um continuum da mesma doença, foi considerado plausível que os dados em adultos sejam passíveis de extrapolação para doentes com idade entre os 12 e os 17 anos com melanoma em estadio IIB e IIC que foram submetidos a ressecção completa.

Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de Keytruda (pembrolizumab) na indicação "tratamento adjuvante de adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com melanoma em estadio IIB, IIC que foram submetidos a ressecção completa".

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de Pembrolizumab em relação a terapêutica padrão de vigilância apenas.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- O ensaio clínico KEYNOTE-716, controlado por placebo, multicêntrico, aleatorizado, com crossover e dupla ocultação, que avaliou pembrolizumab como tratamento adjuvante de doentes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos

com melanoma em estadio IIB ou IIC que foram submetidos a ressecção completa, mostrou que a intervenção resultou numa redução de 36% no risco de recorrência ou morte (HR:0,65; IC 95%: 0,46-0,92; p=0,00658), com uma mediana de duração de follow-up de 14,3 meses.

- Não existem resultados de sobrevivência global nem de sobrevivência livre de doença;
- O tratamento com pembrolizumab não foi associado a uma deterioração da qualidade de vida;
- No que diz respeito à segurança, o tratamento com pembrolizumab resultou em mais eventos adversos (globais e de grau 3 / 4) e em mais abandono da terapêutica por eventos adversos. Não se observaram mortes relacionadas com o tratamento
- A imaturidade dos dados para vários resultados, incluindo sobrevivência global e sobrevivência livre de doença, está associada a incerteza sobre a classificação da magnitude do efeito do tratamento.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de Keytruda (pembrolizumab) na indicação "tratamento adjuvante de adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com melanoma em estadio IIB, IIC que foram submetidos a ressecção completa".

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de Pembrolizumab em relação a terapêutica padrão de vigilância apenas.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- O ensaio clínico KEYNOTE-716, controlado por placebo, multicêntrico, aleatorizado, com crossover e dupla ocultação, que avaliou pembrolizumab como tratamento adjuvante de doentes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos

com melanoma em estadio IIB ou IIC que foram submetidos a ressecção completa, mostrou que a intervenção resultou numa redução de 36% no risco de recorrência ou morte (HR:0,65; IC 95%: 0,46-0,92; p=0,00658), com uma mediana de duração de follow-up de 14,3 meses.

- Não existem resultados de sobrevivência global nem de sobrevivência livre de doença;
- O tratamento com pembrolizumab não foi associado a uma deterioração da qualidade de vida;
- No que diz respeito à segurança, o tratamento com pembrolizumab resultou em mais eventos adversos (globais e de grau 3 / 4) e em mais abandono da terapêutica por eventos adversos. Não se observaram mortes relacionadas com o tratamento
- A imaturidade dos dados para vários resultados, incluindo sobrevivência global e sobrevivência livre de doença, está associada a incerteza sobre a classificação da magnitude do efeito do tratamento.
- Embora não tenham sido apresentados dados de eficácia e segurança comparativa de pembrolizumab na população pediátrica, tratando-se de um continuum da mesma doença, foi considerado plausível que os dados em adultos sejam passíveis de extrapolação para a doença na idade entre os 12 e os 17 anos.

10. Avaliação económica

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Keytruda (pembrolizumab), procedeu-se à análise do impacto orçamental para avaliar os respetivos custos face ao comparador selecionado na avaliação farmacoterapêutica.

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

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admitiu-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 orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS 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

Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Pembrolizumab). INFARMED IP. Versão 1.0. 07-02-2023

“Clinical Study Protocol – “Adjuvant Therapy with Pembrolizumab versus Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma: A Randomized, Double-blind Phase 3 Study (KEYNOTE 716)), Merck Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ, USA