

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

KEYTRUDA (DCI PEMBROLIZUMAB)

Pembrolizumab em monoterapia ou em combinação com quimioterapia com platina e 5-fluorouracilo (5-FU) está indicado para o tratamento em primeira linha de carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço metastático ou recorrente irresssecável (CCECP), em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS ≥ 1

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

11/02/2022

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 28/01/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): pembrolizumab

Nome do medicamento: Keytruda

Apresentação(ões): Concentrado para solução para perfusão, doseado a 25mg/ml, nº registo 5691472

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

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Pembrolizumab em monoterapia ou em combinação com quimioterapia com platina e 5-fluorouracilo (5-FU) está indicado para o tratamento em primeira linha de carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço metastático ou recorrente irresssecável (CCECP), em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS ≥ 1 .

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Keytruda (pembrolizumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: Pembrolizumab em monoterapia ou em combinação com quimioterapia com platina e 5-fluorouracilo (5-FU) está indicado para o tratamento em primeira linha de carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço metastático ou recorrente irresssecável (CCECP), em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS ≥ 1 .

Face à quimioterapia à base de platina e cetuximab, o pembrolizumab em monoterapia apresenta resultados indicativos de valor terapêutico acrescentado moderado. Pembrolizumab em associação com quimioterapia apresenta resultados indicativos de valor terapêutico acrescentado *major*

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do pembrolizumab em monoterapia, ou em combinação com quimioterapia com platina e 5-fluorouracilo (5-FU) (QT) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

Os tumores da cabeça e pescoço englobam um conjunto de neoplasias com origem em diversas localizações anatómicas: cavidade oral, faringe (nasofaringe, orofaringe, hipofaringe), laringe, seios perinasais e glândulas salivares. Apesar disso, os tumores da nasofaringe, seios perinasais e glândulas salivares têm contextos epidemiológicos próprios e orientações terapêuticas específicas, pelo que habitualmente são excluídos dos ensaios clínicos dirigidos ao cancro da cabeça e pescoço (CCP).

O tipo histológico mais frequente é o carcinoma espinocelular (>90% dos casos) e existe um claro predomínio da doença no sexo masculino, sendo até 5 vezes mais comum nos homens do que nas mulheres. Os principais fatores de risco associados são o consumo de álcool, o consumo de tabaco e a infeção por HPV (este último, relacionado principalmente em tumores da orofaringe).

O estadiamento é feito segundo a classificação TNM da AJCC 8ª edição, existindo um estadiamento específico para cada localização anatómica.

Em Portugal, de acordo com o Registo Oncológico Nacional (RON), no ano 2010, registaram-se 2130 novos casos de CCP. O Carcinoma Espinocelular correspondia ao tipo histológico de 90,6% (n=1930) dos novos casos.

Ao diagnóstico, cerca de 60% dos doentes apresentam-se em estadios localmente avançados (III e IV), necessitando de uma abordagem terapêutica multimodal. A metastização para outros órgãos ao diagnóstico é pouco frequente. No entanto, dos 60% referidos, cerca de 20-30% irão recidivar localmente ou à distância, não sendo possível na maioria dos casos realizar tratamento de salvação. Estes doentes serão à partida candidatos a terapêutica paliativa sistémica de 1ª linha.

Os tumores da cabeça e pescoço acarretam múltiplas complicações, conferindo uma morbilidade muito significativa aos doentes. O possível acometimento quer da via aérea quer da via digestiva pode trazer dificuldades em funções vitais, como alimentação, deglutição, respiração e fala. As lesões primárias e a metastização ganglionar loco-regional são frequentemente lesões volumosas, ulceradas, que necessitam de cuidados diferenciados na realização de pensos, no controlo da dor e das sobre infeções. Estas lesões, bem como alguns dos tratamentos realizados, poderão ainda trazer deformidades evidentes, que para além do compromisso funcional associado, trazem também problemas psicossociais, dificuldade nas relações familiares e sociais, incapacidade permanente de regressar ao trabalho, entre outros.

Está bem estabelecido e recomendado em quaisquer normas de atuação nacionais ou internacionais, a abordagem multidisciplinar destes doentes, com envolvimento de especialidades tão variadas como Oncologia Médica, Radioncologia, Otorrinolaringologia, Cirurgia Geral, Cirurgia Maxilo-Facial, Estomatologia, Cirurgia Plástica, Medicina Física e Reabilitação, Nutrição, Psicologia, Fisiatria, entre outras.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Pembrolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao recetor de morte celular programada1 (PD1) e bloqueia a sua interação com os ligandos PD-L1 e PD-L2. O recetor PD-1 é um regulador negativo da atividade dos linfócitos-T que se demonstrou estar envolvido no controlo da resposta imunitária dos linfócitos T. KEYTRUDA potencia a resposta dos linfócitos-T, incluindo a resposta antitumoral, através do bloqueio da ligação do PD-1 ao PD-L1 e PD-L2, que são expressos em células apresentadoras do antígeno e podem ser expressas por tumores ou outras células no microambiente tumoral.

As estratégias terapêuticas atuais para o carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço consistem em combinações de cirurgia, radioterapia e quimioterapia, com taxas de sobrevivência global aos 5 anos que rondam os 40-50%. Os regimes de quimioterapia standard na doença metastática ou recorrente incluem cisplatina ou carboplatina, 5-fluorouracilo e cetuximab.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1 – Subpopulações e comparadores selecionados

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Tratamento em primeira linha de carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço metastático ou recorrente irresssecável (CCECP), em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS≥1	• Pembrolizumab • Pembrolizumab + quimioterapia	• Quimioterapia à base de platina

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

Tabela 2 – Medidas de Avaliação

Medidas de avaliação	Pontuação Atribuída	Classificação da importância das medidas
<i>Medidas de eficácia</i>		
Sobrevivência global	9	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítica
<i>Medidas de Segurança</i>		
Taxa de eventos adversos	6	Importante
Taxa de eventos adversos G3-4	7	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos incluídos na análise

Estudo KEYNOTE-048 (1)

Estudo de fase III, randomizado, multicêntrico, aberto. Os doentes foram randomizados na proporção de 1:1:1, para os seguintes braços terapêuticos: pembrolizumab em monoterapia, pembrolizumab + quimioterapia (platino-5FU), quimioterapia (platino-5FU) + cetuximab.

Critérios de Inclusão

Os doentes incluídos eram adultos, com ECOG 0 ou 1, com o diagnóstico confirmado histologicamente de Carcinoma Epidermóide da Cabeça e Pescoço (cavidade oral, orofaringe, hipofaringe ou laringe), metastizado ou localmente avançado, não tratável radicalmente. Os doentes tinham de apresentar

doença mensurável baseada nos critérios RECIST v1.1; amostra disponível para determinação do nível de expressão PD-L1; determinação de HPV através do teste p16 nos carcinomas da orofaringe.

Crítérios de Exclusão

Foram excluídos: doentes elegíveis para terapêutica localizada com intenção curativa, com progressão da doença durante os 6 meses seguintes a terapêutica sistêmica com intenção curativa de CCECP localmente avançado; doentes submetidos a radioterapia ou outra terapêutica não sistêmica nas 2 semanas anteriores à aleatorização; doentes não recuperados totalmente da terapêutica prévia; doentes com diagnóstico de imunodeficiência ou a receber qualquer terapêutica imunossupressora nos 7 dias anteriores à administração da primeira dose do fármaco do ensaio clínico; presença de metástases no sistema nervoso central e/ou carcinomatose meníngea.

Desenho do estudo

Os doentes foram aleatorizados numa razão 1:1:1 para tratamento com pembrolizumab em monoterapia (N=301), pembrolizumab em combinação com quimioterapia com platina e 5-FU (N=281) e regime EXTREME – 5FU/platino/cetuximab (N=300).

A aleatorização foi estratificada de acordo com o nível de expressão tumoral de PD-L1 (TPS $\geq$ 50% versus TPS <50%), estado HPV no caso de carcinoma da orofaringe através da pesquisa p16 (positivo versus negativo) e classificação funcional ECOG (0 versus 1).

Pembrolizumab foi administrado através da via intravenosa, na dose de 200 mg, através de perfusão de 30 minutos no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas, em ambos os braços (em monoterapia e em combinação com quimioterapia). A escolha do sal de platina foi efetuada pelo investigador previamente à aleatorização. Cisplatina foi administrado intravenosamente, na dose 100mg/m² no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas, até um máximo de 6 ciclos. Carboplatina foi administrada através da via intravenosa, na dose AUC 5, no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até um máximo de 6 ciclos. 5-FU foi administrado através da via intravenosa, na dose de 1000 mg/m²/dia nos dias 1 a 4 de cada ciclo de 3 semanas. Cetuximab foi administrado através da via intravenosa, nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 3 semanas. A dose inicial (de carga) no dia 1 foi de 400 mg/m², administrado através de perfusão de 2 horas, e de 250 mg/m² através de perfusão de 1 hora nos tratamentos subsequentes.

O tratamento continuou até progressão da doença, toxicidade inaceitável, decisão do investigador ou retirada do consentimento do doente. Pembrolizumab foi administrado até um máximo de 24 meses (total de 35 ciclos). Doentes com confirmação de resposta completa (RC) tratados com pembrolizumab durante 24 semanas no mínimo e com pelo menos 2 tratamentos com pembrolizumab após a deteção de RC podiam descontinuar o tratamento. Os doentes sem confirmação de progressão da doença e considerados como clinicamente estáveis foram autorizados a manter o tratamento, por decisão do investigador, até confirmação imagiológica da progressão da doença nas 4 semanas seguintes à primeira observação imagiológica de progressão. Os doentes foram autorizados a manter o tratamento após a progressão da doença nos casos em que os critérios pré-especificados fossem cumpridos.

A avaliação da expressão de PD-L1 nas células tumorais foi efetuada com amostras de tumor de arquivo ou recentes, em laboratório central utilizando o teste de imunohistoquímica comercialmente disponível PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay (Agilent) e a expressão foi categorizada de acordo com o combined positive score (CPS). O CPS corresponde à expressão positiva de PD-L1 nas células tumorais e células infiltrativas, sendo calculado através da divisão do número de células PD-L1 positivas (células tumorais, linfócitos e macrófagos) pelo número total de células tumorais, e multiplicação por 100.

Outcomes do estudo

Os objetivos principais do estudo foram: sobrevivência global (SG) e sobrevivência livre de progressão (SLP). No protocolo inicial a SG era um endpoint secundário, no entanto dada a evidência crescente de a SLP não ser um surrogate fidedigno em estudos com imunoterapia, a SG foi alterada para endpoint principal. Esta alteração foi realizada com o estudo em curso, mas antes de qualquer análise de dados.

Os objetivos secundários foram: segurança e tolerabilidade; taxa de resposta; proporção de doentes sem progressão de doença aos 6 e 12 meses; qualidade de vida através dos questionários EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-H&N-35.

Análise estatística

As considerações estatísticas deste estudo são apresentadas na figura 1.

As hipóteses correspondentes à primeira caixa de cada coluna foram avaliadas em primeiro lugar e de forma paralela. Em cada coluna, apenas se avançava para a hipótese da caixa seguinte nos casos em que a hipótese/ caixa anterior fosse positiva/confirmada.

Na análise final, e tendo em consideração a estratégia de teste sequencial, não foi avaliada a superioridade de pembrolizumab em monoterapia relativamente ao regime EXTREME para o parâmetro PFS na população com $CPS \geq 1$ e população total e nem a superioridade de pembrolizumab em combinação com quimioterapia versus EXTREME para o parâmetro PFS na população com $CPS \geq 1$.

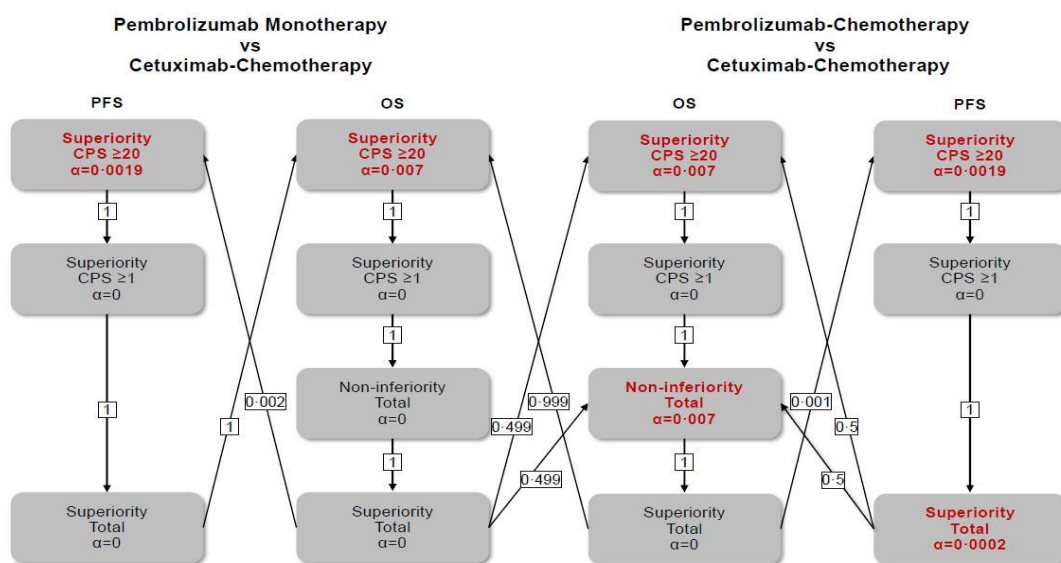


Figura 1. Plano de análise estatística: diagrama da análise pré-especificada de multiplicidade do estudo KEYNOTE-048.

As seguintes 6 hipóteses foram avaliadas em paralelo:

- Superioridade de pembrolizumab em monoterapia versus regime EXTREME para os parâmetros PFS e OS na população com expressão tumoral de PD-L1 com $CPS \geq 20$;
- Superioridade de pembrolizumab em combinação com quimioterapia versus regime EXTREME para os parâmetros PFS na população com expressão tumoral de PD-L1 com $CPS \geq 20$;
- Superioridade de pembrolizumab em combinação com quimioterapia versus regime EXTREME para o parâmetro PFS na população total;
- Não-inferioridade de pembrolizumab em combinação com quimioterapia versus regime EXTREME para o parâmetro OS na população total.

Foi planeada a aleatorização de cerca de 825 doentes, tendo sido estimado que a prevalência de doentes com expressão tumoral positiva de PD-L1 correspondia a cerca de 50% para subpopulação com $CPS \geq 20$ e a 80% para a subpopulação com $CPS \geq 1$.

Fluxo de doentes no estudo

Na figura 2 observa-se o fluxo dos doentes.

No estudo em análises, foram randomizados 882 doentes, dos quais 301 doentes foram alocados para o braço de pembrolizumab em monoterapia (dos quais foram tratados 300 doentes), 281 doentes no braço de pembrolizumab em combinação com quimioterapia (276 doentes tratados) e 300 doentes no braço EXTREME (287 doentes tratados).

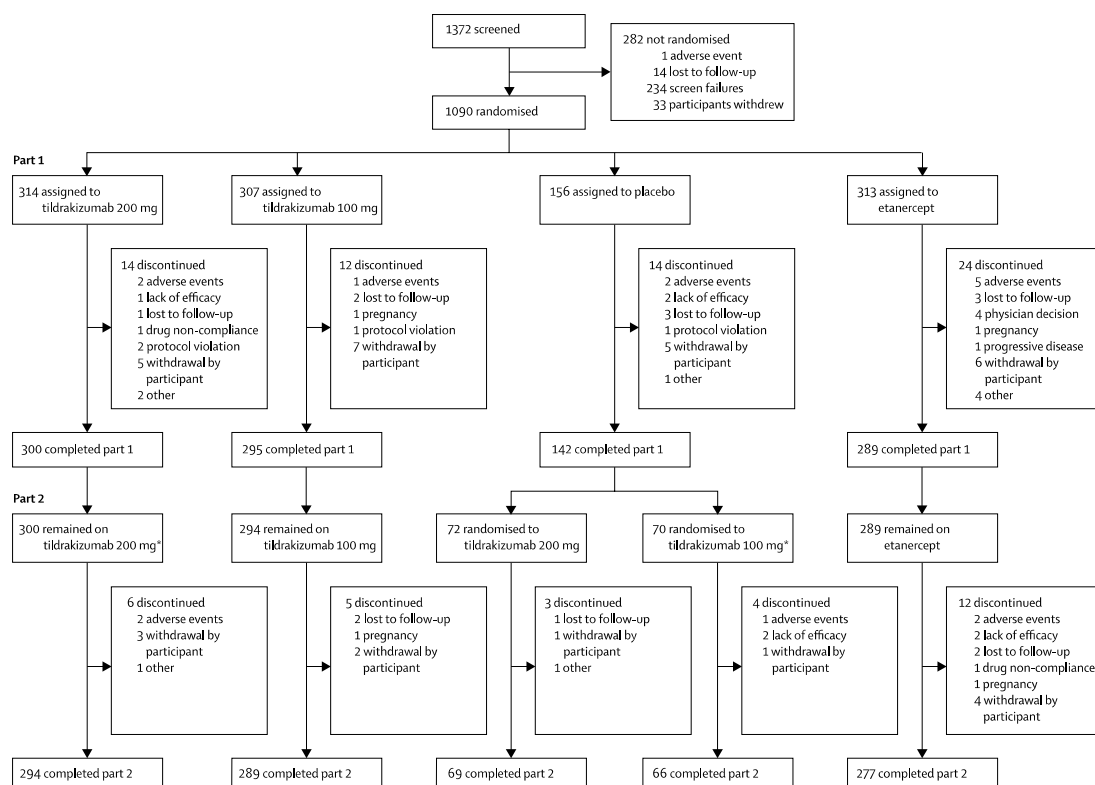


Figura 2 – Fluxo dos doentes no estudo

Características basais dos doentes do estudo

As características dos doentes incluídos em cada braço estavam equilibradas e encontram-se descritas na Tabela 3.

No total dos 882 doentes aleatorizados, 381 (43%) apresentavam expressão tumoral de PD-L1 com CPS $\geq$ 20 e 754 doentes (85%) apresentavam expressão tumoral de PD-L1 com CPS $\geq$ 1.

Tabela 3 – Características basais dos doentes do estudo

	Pembrolizumab alone vs cetuximab with chemotherapy		Pembrolizumab with chemotherapy vs cetuximab with chemotherapy*	
	Pembrolizumab alone (n=301)	Cetuximab with chemotherapy (n=300)	Pembrolizumab with chemotherapy (n=281)	Cetuximab with chemotherapy (n=278)
Age (years)	62.0 (56.0–68.0)	61.0 (54.5–68.0)	61.0 (55.0–68.0)	61.0 (55.0–68.0)
Sex				
Female	51 (17%)	39 (13%)	57 (20%)	93 (17%)
Male	250 (83%)	261 (87%)	224 (80%)	242 (87%)
Region of enrolment				
Europe	87 (29%)	105 (35%)	88 (31%)	94 (34%)
North America	75 (25%)	62 (21%)	60 (21%)	59 (21%)
Rest of world	139 (46%)	133 (44%)	133 (47%)	125 (45%)
ECOG performance status score				
0	118 (39%)	117 (39%)	110 (39%)	108 (39%)
1	183 (61%)	183 (61%)	171 (61%)	170 (61%)
Smoking status				
Current or former	239 (79%)	234 (78%)	224 (80%)	215 (77%)
Never	62 (21%)	64 (21%)	57 (20%)	61 (22%)
Unknown	0	2 (<1%)	0	2 (<1%)
Oropharyngeal p16 positive	63 (21%)	67 (22%)	60 (21%)	61 (22%)
Tumour cells with PD-L1 expression				
$\geq$ 50%	67 (22%)	66 (22%)	66 (23%)	62 (22%)
<50%	234 (78%)	234 (78%)	215 (77%)	216 (78%)
PD-L1 CPS				
$\geq$ 1	257 (85%)	255 (85%)	242 (86%)	235 (85%)
$\geq$ 20	133 (44%)	122 (41%)	126 (45%)	110 (40%)
Disease status				
Metastatic	216 (72%)	203 (68%)	201 (72%)	187 (67%)
Recurrent only†	82 (27%)	94 (31%)	76 (27%)	88 (32%)
Newly diagnosed, non-metastatic	3 (1%)	3 (1%)	4 (1%)	3 (1%)
Primary tumour location				
Hypopharynx	38 (13%)	39 (13%)	44 (16%)	36 (13%)
Larynx	74 (25%)	61 (20%)	46 (16%)	56 (20%)
Oral cavity	82 (27%)	91 (30%)	82 (29%)	84 (30%)
Oropharynx	113 (38%)	114 (38%)	113 (40%)	107 (38%)
Investigator's choice of platinum for study treatment‡				
Carboplatin	181 (60%)	170 (57%)	160 (57%)	156 (56%)
Cisplatin	120 (40%)	130 (43%)	121 (43%)	122 (44%)

Data are median (IQR) or n (%). Chemotherapy included investigator's choice of carboplatin or cisplatin and 5-fluorouracil. CPS=combined positive score. ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group. PD-L1=programmed death ligand 1. * Only includes participants randomly allocated to the cetuximab with chemotherapy group while the pembrolizumab with chemotherapy group was open for enrolment. †Recurrent only includes participants with locally recurrent disease and disease that spread to cervical lymph nodes. ‡Investigators were required to choose which platinum would be administered before participants were randomly allocated to study treatment.

Resultados de eficácia

Pembrolizumab Monoterapia vs EXTREME

Sobrevida Global (SG)

À data da análise final, a duração mediana de seguimento (definida como o intervalo de tempo desde a aleatorização até morte ou data de cut-off) foi de 11,5 meses para os doentes do braço de tratamento de pembrolizumab em monoterapia e de 10,7 meses para o regime EXTREME. O tempo total de seguimento no presente estudo, como medida de maturidade dos dados, definido como o intervalo de tempo desde a primeira aleatorização e a data de cut-off da análise final, foi de 33 meses.

Na população global, a SG no grupo pembrolizumab monoterapia foi de 11.5meses (IC 95%: 10.3-13.4) versus 10.7 meses (IC 95%: 9.3-11.7) para o grupo EXTREME, com um HR 0.83 (IC 95%: 0.70-0.99, p=0.0199), sem significância estatística.

Na população com CPS $\geq$ 1, a SG foi de 12.3 meses (IC 95%: 10.8 – 14.3) no braço de pembrolizumab em monoterapia e de 10.3 meses (IC 95%: 9.0 -11.5) no braço de tratamento com EXTREME). Pembrolizumab em monoterapia demonstrou melhoria da SG, com um HR 0.74 (IC 95%: 0.61-0.90; p=0.001), em comparação com regime EXTREME. (Figura 3).

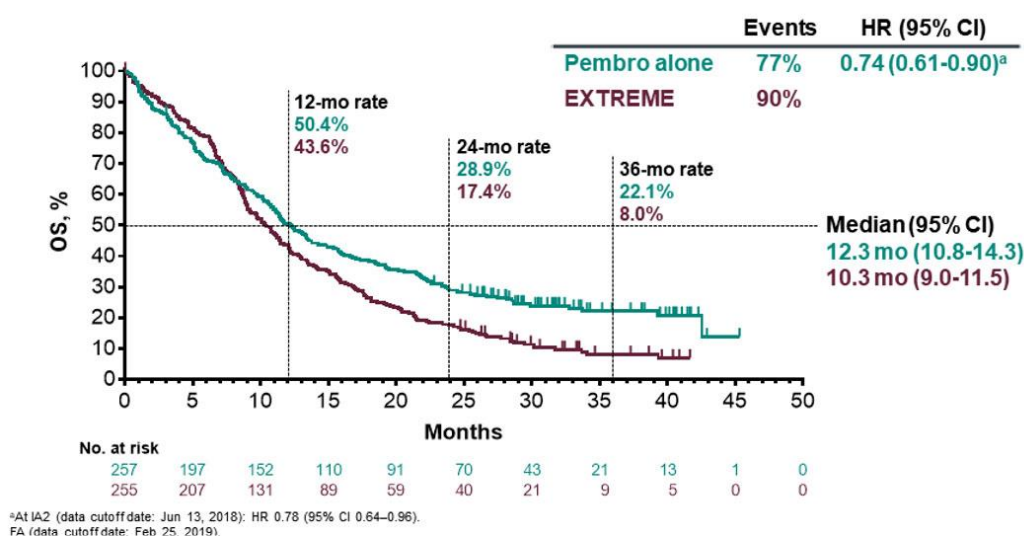


Figura 3 – Curva Kaplan-Meier de Sobrevivência global na população CPS $\geq$ 1 no estudo KEYNOTE-048: Pembrolizumab em monoterapia versus regime EXTREME.

O benefício em sobrevivência observado no grupo de doentes com CPS $\geq$ 1, foi transversal aos vários sub-grupos (Figura 4).

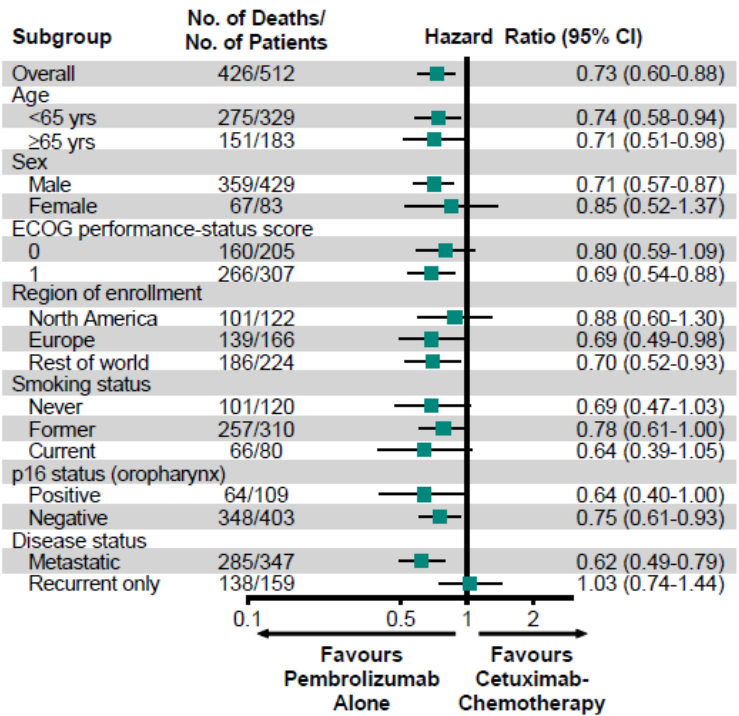


Figura 4 - Sobrevida global – análise dos principais subgrupos da população com CPS≥1: Pembrolizumab em monoterapia versus regime EXTREME.

Sobrevida Livre de Progressão (SLP)

Dado que não foi observada superioridade estatisticamente significativa em SLP no braço de tratamento de pembrolizumab em monoterapia relativamente ao braço de tratamento com EXTREME para a subpopulação com CPS≥20, nem para a população global, aquando da 2ª análise interina, não foi efetuada a avaliação estatística na população ITT e subpopulação com CPS≥1.

A SLP para Pembrolizumab em monoterapia foi de 2.3 meses versus 5.2 meses, na população global; e de 3.2 meses versus 5.0 meses, na população CPS≥1. Assim, foi obtido um HR para progressão da doença ou morte de 1,16 (IC a 95%: 0,96-1,39) para pembrolizumab e monoterapia relativamente ao regime EXTREME.

Keytruda (pembrolizumab)

Taxa de resposta

Na população global, a taxa de resposta foi de 17% no braço do pembrolizumab monoterapia versus 36% no braço EXTREME.

Na população CPS $\geq$ 1, a taxa de resposta foi de 19% no braço do pembrolizumab monoterapia versus 35% no braço EXTREME. De referir que no braço do pembrolizumab 39% dos doentes (n=100) apresentaram progressão de doença como melhor resposta versus 12,9% (n=33) no braço de EXTREME.

Qualidade de Vida

Relativamente à análise de qualidade de vida, foram obtidos resultados semelhantes em ambos os braços.

Taxa de eventos adversos

Pembrolizumab em monoterapia apresentou uma menor taxa de eventos adversos (EA) de qualquer grau (96,7% versus 99,7%).

Tabela 4 – Eventos adversos no estudo KEYNOTE-048

	Pembrolizumab alone (n=300)		Pembrolizumab with chemotherapy (n=276)		Cetuximab with chemotherapy (n=287)	
	Any grade	Grade 3-5	Any grade	Grade 3-5	Any grade	Grade 3-5
Blood and lymphatic system disorders	78 (26%)	20 (7%)	206 (75%)	131 (47%)	189 (66%)	113 (39%)
Anaemia	62 (21%)	14 (5%)	161 (58%)	70 (25%)	134 (47%)	49 (17%)
Neutropenia	6 (2%)	1 (<1%)	93 (34%)	49 (18%)	94 (33%)	61 (21%)
Thrombocytopenia	6 (2%)	1 (<1%)	79 (29%)	25 (9%)	71 (25%)	26 (9%)
Endocrine disorders	65 (22%)	5 (2%)	51 (18%)	2 (<1%)	22 (8%)	0
Hypothyroidism	55 (18%)	0	44 (16%)	0	18 (6%)	0
Gastrointestinal disorders	170 (57%)	23 (8%)	228 (83%)	68 (25%)	239 (83%)	55 (19%)
Constipation	59 (20%)	1 (<1%)	102 (37%)	0	95 (33%)	4 (1%)
Diarrhoea	46 (15%)	2 (<1%)	78 (28%)	8 (3%)	99 (34%)	8 (3%)
Nausea	49 (16%)	0	141 (51%)	16 (6%)	147 (51%)	17 (6%)
Stomatitis	9 (3%)	0	74 (27%)	23 (8%)	81 (28%)	10 (3%)
Vomiting	33 (11%)	1 (<1%)	90 (33%)	10 (4%)	80 (28%)	8 (3%)
General disorders and administration site conditions	162 (54%)	22 (7%)	209 (76%)	62 (22%)	210 (73%)	40 (14%)
Asthenia	17 (6%)	3 (1%)	46 (17%)	9 (3%)	45 (16%)	9 (3%)
Fatigue	83 (28%)	9 (3%)	95 (34%)	20 (7%)	102 (36%)	14 (5%)
Mucosal inflammation	13 (4%)	4 (1%)	85 (31%)	27 (10%)	81 (28%)	15 (5%)
Pyrexia	38 (13%)	1 (<1%)	45 (16%)	2 (<1%)	35 (12%)	0
Investigations	107 (36%)	31 (10%)	154 (56%)	70 (25%)	158 (55%)	61 (21%)
Neutrophil count decreased	1 (<1%)	0	50 (18%)	30 (11%)	57 (20%)	37 (13%)
Platelet count decreased	3 (1%)	0	55 (20%)	15 (5%)	49 (17%)	10 (3%)
Weight decreased	44 (15%)	7 (2%)	44 (16%)	8 (3%)	60 (21%)	3 (1%)
White blood cell count decreased	4 (1%)	0	36 (13%)	15 (5%)	47 (16%)	26 (9%)
Metabolism and nutrition disorders	122 (41%)	43 (14%)	166 (60%)	74 (27%)	187 (65%)	71 (25%)
Decreased appetite	45 (15%)	3 (1%)	80 (29%)	13 (5%)	85 (30%)	10 (3%)
Hypokalaemia	23 (8%)	6 (2%)	32 (12%)	18 (7%)	53 (18%)	17 (6%)
Hypomagnesaemia	12 (4%)	0	44 (16%)	5 (2%)	116 (40%)	14 (5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	139 (46%)	34 (11%)	130 (47%)	37 (13%)	126 (44%)	20 (7%)
Cough	40 (13%)	0	53 (19%)	0	37 (13%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	96 (32%)	10 (3%)	98 (36%)	7 (3%)	235 (82%)	28 (10%)
Dermatitis acneiform	8 (3%)	0	1 (<1%)	0	83 (29%)	6 (2%)
Rash	30 (10%)	2 (<1%)	29 (11%)	1 (<1%)	111 (39%)	17 (6%)

Data are n (%). Adverse events are presented according to the Medical Dictionary for Regulatory Affairs system organ class.

Os EA mais frequentemente reportados ($\geq 10\%$ dos doentes) no braço de pembrolizumab em monoterapia foram fadiga e anemia, enquanto no braço de tratamento com o regime EXTREME foram náuseas, anemia, hipomagnesemia, fadiga e obstipação.

A incidência de EA relacionados com o sistema imunitário foi similar entre ambos os braços de tratamento: 31,0% para pembrolizumab em monoterapia e 23,7% o regime EXTREME. Os EA relacionados com o sistema imunitário mais frequentemente reportados no braço de pembrolizumab em monoterapia foram os seguintes: hipotireoidismo (18,3%), pneumonite (6,3%), hipertireoidismo (2,7%) e reações cutâneas graves (2,7%), enquanto no braço de tratamento com o regime EXTREME

Keytruda (pembrolizumab)

foram os seguintes: reações de perfusão (9,4%), reações cutâneas graves (7,0%), hipotireoidismo (6,3%), pneumonite (1,0%) e hipertireoidismo (1,0%).

Taxa de eventos adversos grau 3 a 5

Os EA de grau 3 a 5 foram menores no braço de pembrolizumab em monoterapia (54,7% versus 83,3%), do que o esquema EXTREME. A tabela 4 descreve os eventos adversos do estudo.

Interrupção do estudo por eventos adversos

A taxa de descontinuação do tratamento devido a EA foi menor no braço de pembrolizumab em monoterapia relativamente ao regime EXTREME: 15 doentes (5,0%) versus 59 doentes (20,6%).

Mortalidade por eventos adversos

No braço de tratamento com pembrolizumab em monoterapia ocorreram 3 mortes (1,0%) enquanto no braço com o regime EXTREME ocorreram 8 mortes (2,8%).

Pembrolizumab + Quimioterapia vs EXTREME

Sobrevida Global (SG)

Aquando da análise final, o tempo mediano de sobrevida global foi de 13,0 meses no braço de tratamento de pembrolizumab em combinação com quimioterapia e de 10,7 meses no braço de tratamento com o regime EXTREME. Relativamente ao tempo de seguimento do estudo, como medida de maturidade dos dados, ou seja, o intervalo de tempo desde a primeira aleatorização do estudo até à data de cut-off, a mediana para os 2 braços de tratamento é de 33 meses.

Na população global, a SG no grupo pembrolizumab + QT foi de 13 meses (IC 95%: 10.9-14.7) versus 10.7 meses (IC 95%: 9.3-11.7) no grupo tratado com EXTREME. Pembrolizumab + QT demonstrou melhoria da SG na população global ITT, com um HR 0.77 (IC 95%: 0.63-0.93, p=0.0034).

Na população com CPS≥1, a SG no grupo pembrolizumab + QT foi de 13.6 meses (IC 95%: 10.7-15.5) versus 10.4 meses (IC 95%: 9.1-11.7) no grupo tratado com EXTREME). Pembrolizumab + QT demonstrou melhoria da SG, com um HR 0.65 (IC 95%: 0.53-0.80, p<0.0001 (Figura 5).

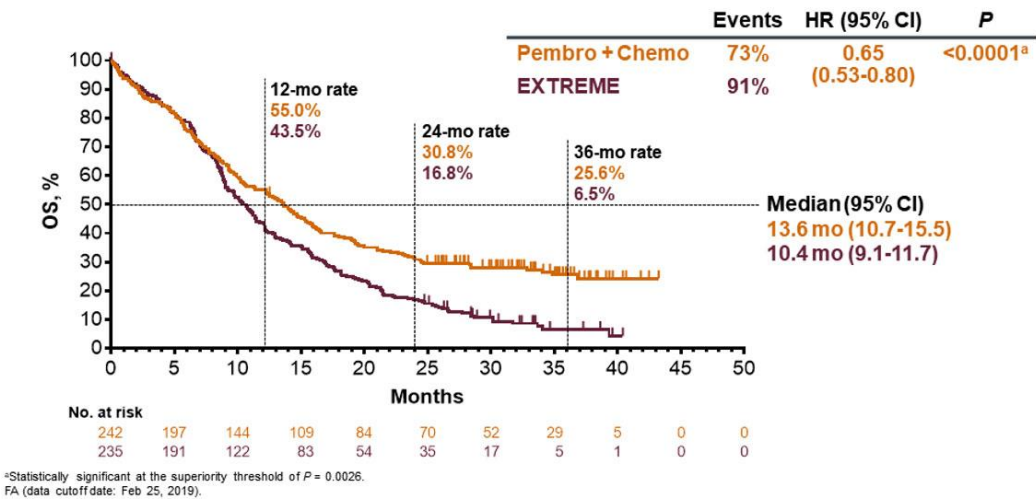


Figura 5 – Curva Kaplan-Meier de Sobrevivência global na população CPS≥1 no estudo KEYNOTE-048: Pembrolizumab + QT versus regime EXTREME.

O benefício em sobrevivência observado no grupo de doentes com CPS≥1, foi transversal aos vários sub-grupos (Figura 6).

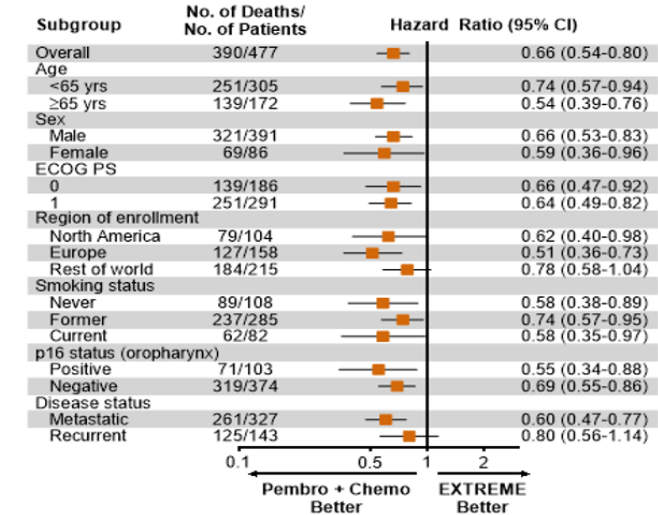


Figura 6 - Sobrevivência global – análise dos principais subgrupos da população com CPS≥1: Pembrolizumab + QT versus regime EXTREME.

Sobrevida Livre de Progressão (SLP)

Dado que não foi observada superioridade estatisticamente significativa no parâmetro SLP no braço de tratamento de pembrolizumab + QT relativamente ao braço de tratamento com o regime EXTREME para a subpopulação com CPS $\geq$ 20 e população ITT aquando da 2ª análise interina, não foi efetuada a avaliação estatística na subpopulação com CPS $\geq$ 1.

A SLP para Pembrolizumab + QT foi de 4.9 meses versus 5.1 meses, na população global; e de 5.0 meses versus 5.0 meses, na população CPS $\geq$ 1. Assim, foi obtido um HR para progressão ou morte de 0,82 (IC a 95%: 0,67 a 1,00).

Taxa de resposta

Na população global, a taxa de resposta foi de 36% no braço do pembrolizumab monoterapia versus 36% no braço EXTREME. De referir que no braço do pembrolizumab 17.4% dos doentes (n=42) apresentaram progressão de doença como melhor resposta versus 12,3% (n=29) no braço de EXTREME.

Na população CPS $\geq$ 1, a taxa de resposta foi de 36% no braço do pembrolizumab monoterapia versus 36% no braço EXTREME.

Qualidade de Vida

Relativamente à análise de qualidade de vida, foram obtidos resultados semelhantes em ambos os braços.

Taxa de eventos adversos

Pembrolizumab + QT apresentou uma taxa semelhante de eventos adversos (EA) de qualquer grau (98.2% versus 99.7%).

Os EA de qualquer causa mais frequentes no braço de tratamento com Pembrolizumab + QT foram os seguintes: anemia e náuseas, enquanto no braço de tratamento com o regime EXTREME foram náuseas, anemia, hipomagnesemia, fadiga e obstipação.

Os EA relacionados com o sistema imunitário mais frequentes (incidência >1%) no braço de pembrolizumab em combinação com quimioterapia foram os seguintes: hipotireoidismo (15,9%), pneumonite (5,4%), hipertireoidismo (4,3%) e colite (2,5%), os quais já tinham sido anteriormente descritos para pembrolizumab. Os EA relacionados com o sistema imunitário mais frequentes (incidência >1%) no braço de tratamento com o regime EXTREME foram reações de perfusão (9,4%), reações cutâneas graves (7,0%) e hipotireoidismo (6,3%).

Taxa de eventos adversos grau 3 a 5

Os EA de grau 3 a 5 foram menores no braço de pembrolizumab + QT (85.1% versus 83.3%), em comparação com o esquema EXTREME.

Interrupção do estudo por eventos adversos

A taxa de descontinuação do tratamento devido a EA foi 25.0% no braço de pembrolizumab + QT e de 20.6% no braço de tratamento com EXTREME.

Mortalidade por eventos adversos

No braço de tratamento com pembrolizumab + QT ocorreram 11 mortes (4.0%) enquanto no braço com o regime EXTREME ocorreram 8 mortes (2.8%).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Pembrolizumab monoterapia versus QT (5FU/platino) - Cetuximab (esquema EXTREME) – população com CPS $\geq$ 1

Resultados de eficácia e efetividade comparadas por outcome:

- Sobrevivência Global

A SG foi de 12.3 meses no braço de pembrolizumab em monoterapia versus 10.3 meses no braço de EXTREME, HR 0.74 (IC 95%: 0.61-0.90; p=0.00133).

Assim, existe demonstração de benefício adicional do pembrolizumab em monoterapia em relação ao outcome SG.

- Sobrevivência Livre de Progressão

Dado que não foi observada superioridade estatisticamente significativa em SLP no braço de tratamento de pembrolizumab em monoterapia relativamente ao braço de tratamento com EXTREME para a subpopulação com $CPS \geq 20$, nem para a população global, aquando da 2ª análise interina, não foi efetuada a avaliação estatística na subpopulação com $CPS \geq 1$.

A SLP foi de 3.2 meses no braço de pembrolizumab em monoterapia versus 5.0 meses no braço de EXTREME, HR 1,16 (IC a 95%: 0,96-1,39)

Assim, não existe demonstração de benefício adicional do pembrolizumab em monoterapia em relação ao outcome SLP.

- Taxa de Resposta

A taxa de resposta foi de 19% no braço do pembrolizumab monoterapia versus 35% no braço EXTREME.

Assim, não existe demonstração de benefício adicional do pembrolizumab em monoterapia em relação ao outcome taxa de resposta.

- Qualidade de Vida

Foram obtidos resultados semelhantes em ambos os braços.

Assim, não existe demonstração de benefício adicional do pembrolizumab em monoterapia em relação ao outcome qualidade de vida.

Resultados de segurança comparada:

- Taxa de Eventos Adversos de qualquer grau

A taxa de eventos adversos de qualquer grau foi semelhante entre os braços: 96.7% no braço de pembrolizumab monoterapia versus 99.7% no braço de EXTREME. RR 0.97 (IC 95%: 0.95-0.99), $p=0.007$.

Assim, não parece existir maior risco de eventos adversos de qualquer grau com o pembrolizumab monoterapia.

- Taxa de Eventos Adversos de grau 3-5

A taxa de eventos adversos graves (grau 3-5) foi menor no braço de pembrolizumab monoterapia 54.7% versus 83.3% no braço de EXTREME. RR 0.66 (IC 95%: 0.58-0.74), $p<0.0001$.

Assim, parece existir menor risco de eventos adversos grave (grau 3-5) com pembrolizumab monoterapia.

- Taxa de Abandono da Terapêutica por Toxicidade

A taxa abandono por toxicidade foi menor no braço de pembrolizumab monoterapia 5.0% versus 20.6% no braço de EXTREME. RR 0.24 (IC 95%: 0.14-0.42), $p<0.0001$.

Assim, parece existir menor risco de abandono da terapêutica por toxicidade com pembrolizumab monoterapia.

- Mortalidade Relacionada com o Tratamento (endpoint secundário do estudo)

A taxa de mortalidade associada ao tratamento foi menor no braço de pembrolizumab em monoterapia, tendo ocorrido 3 mortes (1,0%) versus 8 mortes (2,8%) no braço de EXTREME. RR 0.35 (IC 95%: 0.10-1.34), $p=0.127$.

Assim, não parece existir maior risco de morte relacionada com o tratamento com o pembrolizumab monoterapia.

Pembrolizumab + QT (5FU/platino) versus QT (5FU/platino) - Cetuximab (esquema EXTREME) – população com CPS $\geq$ 1

Resultados de eficácia e efetividade comparadas por outcome:

- Sobrevivência Global

A SG foi de 13.6 meses no braço de pembrolizumab + QT versus 10.4 meses no braço de EXTREME, HR 0.65 (IC 95%: 0.53-0.80, $p<0.0001$).

Assim, existe demonstração de benefício adicional do pembrolizumab + QT em relação ao outcome SG.

- Sobrevivência Livre de Progressão

Dado que não foi observada superioridade estatisticamente significativa em SLP no braço de tratamento de pembrolizumab + QT relativamente ao braço de tratamento com EXTREME para a subpopulação com CPS $\geq$ 20, nem para a população global, aquando da 2ª análise interina, não foi efetuada a avaliação estatística na subpopulação com CPS $\geq$ 1.

A SLP foi de 5.0 meses no braço de pembrolizumab + QT versus 5.0 meses no braço de EXTREME, HR 0,82 (IC a 95%: 0,67 a 1,00).

Assim, não existe demonstração de benefício adicional do pembrolizumab + QT em relação ao outcome SLP.

- Taxa de Resposta

A taxa de resposta foi de 36% no braço do pembrolizumab + QT versus 36% no braço EXTREME. Assim, não existe demonstração de benefício adicional do pembrolizumab + QT em relação ao outcome taxa de resposta.

- Qualidade de Vida

Foram obtidos resultados semelhantes em ambos os braços.

Assim, não existe demonstração de benefício adicional do pembrolizumab + QT em relação ao outcome qualidade de vida.

Resultados de segurança comparada:

- Taxa de Eventos Adversos de qualquer grau

A taxa de eventos adversos de qualquer grau foi semelhante entre os braços: 98.2% no braço de pembrolizumab + QT versus 99.7% no braço de EXTREME. RR 0.99 (IC 95%: 0.97-1.00), p=0.096. Assim, não parece existir maior risco de eventos adversos de qualquer grau com o pembrolizumab + QT.

- Taxa de Eventos Adversos de grau 3-5

A taxa de eventos adversos graves (grau 3-5) foi de 85.1% no braço de pembrolizumab + QT versus 83.3% no braço de EXTREME. RR 1.02 (IC 95%: 0.95-1.10), p=0.543

Assim, não parece existir maior risco de eventos adversos grau 3-5 com o pembrolizumab + QT.

- Taxa de Abandono da Terapêutica por Toxicidade

A taxa abandono por toxicidade foi 25.0% no braço de pembrolizumab + QT versus 20.6% no braço de EXTREME. RR 1.22 (IC 95%: 0.90-1.65), $p=0.210$.

Assim, não parece existir maior risco de abandono da terapêutica por toxicidade com o pembrolizumab + QT.

- Mortalidade Relacionada com o Tratamento

A taxa de mortalidade associada ao tratamento foi maior no braço de pembrolizumab + QT, tendo ocorrido 11 mortes (4.0%) versus 8 mortes (2,8%) no braço de EXTREME. RR 1.43 (IC 95%: 0.58-3.50, $p=0.434$)

Apesar do baixo número de eventos, não parece haver um maior risco de morte relacionada com o tratamento com o pembrolizumab + QT.

7. Qualidade da evidência submetida

A qualidade do estudo KEYNOTE-048 é moderada, dado trata-se de um estudo aberto e dos dados adequados para a presente avaliação resultarem de uma análise de um subgrupo dos doentes do estudo.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A empresa submeteu o estudo KEYNOTE-048, tratando-se de um ensaio clínico de fase 3, randomizado, multicêntrico, aberto. Os doentes foram randomizados na proporção de 1:1:1, para os seguintes braços terapêuticos: pembrolizumab em monoterapia, pembrolizumab + quimioterapia (platino-5FU), quimioterapia (platino-5FU) + cetuximab.

Para a presente avaliação os dados adequados são de uma subpopulação do estudo Keynote-048, ou seja, adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS ≥ 1 .

Os resultados apresentados no subgrupo dos adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS ≥ 1 , do estudo KEYNOTE-048, são indicativos de superioridade do pembrolizumab em monoterapia no outcome de eficácia sobrevida global com um HR 0.74 (IC 95%: 0.61-0.90; $p=0.00133$). Não foi

demonstrada superioridade relativamente à sobrevida livre de progressão, taxa de resposta ou qualidade de vida.

Os resultados apresentados no subgrupo dos adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS ≥ 1 , do estudo KEYNOTE-048, são indicativos de superioridade do pembrolizumab + quimioterapia no outcome de eficácia sobrevida global com um HR 0.65 (IC 95%: 0.53-0.80, $p < 0.0001$). Não foi demonstrada superioridade relativamente à sobrevida livre de progressão, taxa de resposta ou qualidade de vida.

Não foram identificados problemas significativos de segurança com o pembrolizumab nesta indicação.

Concluiu-se que o pembrolizumab em monoterapia apresenta resultados indicativos de valor terapêutico acrescentado moderado comparativamente à quimioterapia à base de platina e cetuximab.

Concluiu-se que o pembrolizumab + quimioterapia apresenta resultados indicativos de valor terapêutico acrescentado major comparativamente à quimioterapia à base de platina e cetuximab.

Esta conclusão baseia-se no seguinte:

Estudo KEYNOTE-048, tratando-se de um ensaio clínico de fase 3, randomizado, multicêntrico, aberto. Os doentes foram randomizados na proporção de 1:1:1, para os seguintes braços terapêuticos: pembrolizumab em monoterapia, pembrolizumab + quimioterapia (platino-5FU), quimioterapia (platino-5FU) + cetuximab.

No subgrupo dos adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS ≥ 1 , do estudo KEYNOTE-048, são indicativos de superioridade do pembrolizumab em monoterapia no outcome de eficácia sobrevida global com um HR 0.74 (IC 95%: 0.61-0.90; $p = 0.00133$). Não foi demonstrada superioridade relativamente à sobrevida livre de progressão, taxa de resposta ou qualidade de vida.

No subgrupo dos adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS ≥ 1 , do estudo KEYNOTE-048, são indicativos de superioridade do pembrolizumab + quimioterapia no outcome de eficácia sobrevida global com um HR 0.65 (IC 95%: 0.53-0.80, $p < 0.0001$). Não foi demonstrada superioridade relativamente à sobrevida livre de progressão, taxa de resposta ou qualidade de vida.

Não foram identificados problemas significativos de segurança com o pembrolizumab.

9. Valor terapêutico acrescentado

Concluiu-se que o pembrolizumab em monoterapia apresenta resultados indicativos de valor terapêutico acrescentado moderado comparativamente à quimioterapia à base de platina e cetuximab.

Concluiu-se que o pembrolizumab + quimioterapia apresenta resultados indicativos de valor terapêutico acrescentado *major* comparativamente à quimioterapia à base de platina e cetuximab.

Esta conclusão baseia-se no seguinte:

- Estudo KEYNOTE-048, tratando-se de um ensaio clínico de fase 3, randomizado, multicêntrico, aberto. Os doentes foram randomizados na proporção de 1:1:1, para os seguintes braços terapêuticos: pembrolizumab em monoterapia, pembrolizumab + quimioterapia (platino-5FU), quimioterapia (platino-5FU) + cetuximab.
- No subgrupo dos adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS ≥ 1 , do estudo KEYNOTE-048, são indicativos de superioridade do pembrolizumab em monoterapia no outcome de eficácia sobrevida global com um HR 0.74 (IC 95%: 0.61-0.90; $p=0.00133$). Não foi demonstrada superioridade relativamente à sobrevida livre de progressão, taxa de resposta ou qualidade de vida.
- No subgrupo dos adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS ≥ 1 , do estudo KEYNOTE-048, são indicativos de superioridade do pembrolizumab + quimioterapia no outcome de eficácia sobrevida global com um HR 0.65 (IC 95%: 0.53-0.80, $p<0.0001$). Não foi demonstrada superioridade relativamente à sobrevida livre de progressão, taxa de resposta ou qualidade de vida.

Não foram identificados problemas significativos de segurança com o pembrolizumab.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do pembrolizumab em monoterapia, ou em combinação com quimioterapia com platina e 5-fluorouracilo (5-FU) (QT), no tratamento em primeira linha de carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço metastático ou recorrente irresssecável (CCECP), em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS ≥ 1 . Foi considerado o comparador indicado no scoping, nomeadamente, quimioterapia a base de platina: combinação de cisplatina ou carboplatina, 5-FU e cetuximab (regime “EXTREME” no ensaio).

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionado, com os estádios livre de progressão, progressão e morte. Os doentes iniciam no estágio livre de progressão, e a proporção de doentes que permanecem no estágio é baseado na sobrevivência livre de progressão (SLP). Foi considerado um horizonte temporal de 20 anos, com base na esperança de vida de 22 anos aos 61 anos (idade média no ensaio).

Os doentes são tratados com pembrolizumab ou comparador até interrupção do tratamento ou progressão. A interrupção do tratamento, fora a situação de progressão, pode corresponder a toxicidade ou decisão pelo médico ou doente. Foi assumida a interrupção ao fim de 35 ciclos caso não aconteça interrupção por estas razões. Após progressão, recebem tratamento subsequente ou melhores cuidados de suporte (MTS). O efeito terapêutico baseou-se nas curvas de PFS e OS do ensaio KEYNOTE 048, que utilizou como comparador as terapêuticas consideradas na avaliação. O ensaio teve um follow-up mediano de 33 meses. Foi realizada uma extrapolação com base nas curvas de OS e PFS do ensaio.

A qualidade de vida foi medida no âmbito do ensaio KEYNOTE-048, com base no EQ-5D-3L recolhido cada 3 semanas, valorizado com as tarifas portuguesas.

Foram considerados os custos de administração de medicamento, do teste PD-L1, do tratamento subsequente, do tratamento dos eventos adversos, e do seguimento por estágio. A medição de recursos foi realizada com base num painel de 8 peritos, oncologistas de diferentes hospitais do país. Para as terapias subsequentes após descontinuação ou falência, foram utilizados dados relativos às taxas de utilização do ensaio KEYNOTE-048. Os custos de tratamento dos eventos adversos (EA) foram retirados da literatura (estudos realizados em Portugal).

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do pembrolizumab em monoterapia, ou em combinação com QT em comparação com quimioterapia a base de platina (combinação de cisplatina ou carboplatina, 5-FU e cetuximab - regime “EXTREME” no ensaio).

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

Face à quimioterapia à base de platina e cetuximab, o pembrolizumab em monoterapia apresenta resultados indicativos de valor terapêutico acrescentado moderado. Pembrolizumab em associação com quimioterapia apresenta resultados indicativos de valor terapêutico acrescentado major

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

12. Referências bibliográficas

1. CSR do estudo KEYNOTE-048.