

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## KEYTRUDA (PEMBROLIZUMAB)

*Tratamento em primeira linha de doentes com cancro colorretal metastático com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou com deficiência de reparação por incompatibilidade mismatch (dMMMR)*

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

24/07/2023

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 18/07/2023**

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Pembrolizumab

**Nome do medicamento:** Keytruda

**Apresentação:**

*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:** Pembrolizumab no tratamento em primeira linha de doentes com cancro colorretal metastático com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou com deficiência de reparação por incompatibilidade mismatch (dMMMR).

**RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:**

O medicamento Keytruda (Pembrolizumab) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para tratamento em primeira linha de doentes com cancro colorretal metastático com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou com deficiência de reparação por incompatibilidade mismatch (dMMMR).

Face a quimioterapia, pembrolizumab apresentou valor terapêutico acrescentado no tratamento em primeira linha de doentes com cancro colorretal metastático com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou com deficiência de reparação por incompatibilidade mismatch (dMMMR).

**RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:**

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do pembrolizumab em monoterapia no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto

orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

---

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

O cancro colorretal (CCR) continua a ser um importante problema de saúde pública, já que corresponde à 2ª causa de cancro mais frequente e à 4ª causa de morte por cancro em todo o mundo, com cerca de 1,4 milhões de novos casos, constituindo um desafio pela sua elevada incidência e mortalidade. Além do envelhecimento da população, fatores dietéticos, a obesidade, a falta de exercício físico, consumo de álcool e tabaco, também fatores familiares e de hereditariedade, constituem os principais fatores de risco. A frequência de CCR está a aumentar, sendo a prevalência superior em países industrializados. Em Portugal, é a 2ª forma mais comum de cancro. Em 2018, cerca de 10 000 pessoas foram diagnosticadas com CCR, com uma mortalidade associada de 45%. O número de diagnósticos anuais tem registado um aumento progressivo, estimando-se que 3 a 4% dos indivíduos sejam atingidos pela doença. O pico de incidência surge na 6ª década de vida. Aproximadamente 25% dos doentes apresentam doença metastizada ao diagnóstico. Mesmo nos doentes com doença localizada, cerca de 50 a 60% dos doentes virão a desenvolver metástases, na maioria dos casos (80-90%) com metastização hepática irresssecável, contribuindo para a elevada mortalidade de CCR. Nos últimos 20 anos, foram registados avanços no tratamento de CCR, que têm permitido aumentar as alternativas terapêuticas e consequente melhoria de outcomes. A abordagem da doença metastática é complexa, incluindo tratamento sistémico e cirúrgico (tumor primário e/ou metástases), sendo que a decisão sobre a melhor estratégia para a sequência de tratamento deve envolver uma equipa multidisciplinar. Atualmente, a taxa de sobrevivência aos 5 anos atinge os 65%, de acordo com o estadio da doença (90% no estadio I; 15% no estadio IV). Se por um lado, a definição de prognóstico tem por base o estadiamento clínico-patológico tradicional, a evolução sugere que se trata de uma doença heterogénea no respeita a prognóstico e resposta à terapêutica. Esta heterogeneidade clínica está associada a alterações genéticas, que ocorrem durante a patogénese do CCR. Em 85% dos casos de CCR, o processo é guiado por alterações (quantitativas ou qualitativas) cromossómicas, enquanto em 15% dos casos é resultante de um defeito de reparação por incompatibilidade mismatch (MMR) de DNA, via instabilidade

microssatélite (MSI). Os microssatélites são pequenas sequências repetitivas de DNA distribuídas pelo genoma. A perda de função de uma das proteínas M-DATS-008/03 MMR causa uma deficiência no sistema MMR, com consequente instabilidade genética, podendo ter um potencial oncogénico quando ocorre em regiões codificadas de genes cruciais no funcionamento das vias celulares. A MSI-H é uma característica do CCR hereditário não associado a polipose, também conhecido por síndrome de Lynch, associado a uma mutação germinal num dos genes MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), embora a maioria dos casos de CCR associados a MSI-H sejam esporádicos (2/3 do CCR MSI-H), habitualmente associados a uma inativação epigenética de MLH1. O CCR associado a MSI-H têm características clínicas e patológicas distintas, como localização proximal, histologia mucinosa, pior diferenciação e associação com mutação BRAF. A prevalência de MSI-H em CCR é diferente de acordo com os estadios: 15% no estadio II-III, 4-5% no estadio IV. Apesar da percentagem de carcinoma colorretal em estadio IV caracterizado com MSI-H (dMMR) corresponder apenas a 4-5% dos doentes com CCR, estes tumores caracterizam-se por elevada carga mutacional e imunogenicidade, justificando a expectativa de explorar a imunoterapia neste subgrupo de doentes.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Pembrolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao recetor de morte celular programada1 (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, que 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. Não existem atualmente, tratamentos aprovados especificamente para cancro colorretal metastático em doentes com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou com deficiência de reparação por incompatibilidade mismatch (dMMR). O tratamento pode combinar cirurgia com quimioterapia ou terapêutica biológica e radioterapia. No tratamento do cancro colorretal metastático ou avançado, a terapêutica inicial consiste em quimioterapia, ou quimioterapia combinada com inibidores do EGFR, em doentes RAS wild-type. As opções de tratamento incluem: 5-fluorouracilo/ácido folínico + oxaliplatina (FOLFOX); capecitabina + oxaliplatina (CAPOX); 5-fluorouracilo/ác. Folínico + irinotecano (FOLFIRI); capecitabina; cetuximab em combinação com FOLFOX ou FOLFIRI (CCR RAS wild

type); bevacizumab em combinação com FOLFOX ou FOLFIRI (CCR RAS mutado); panitumumab em combinação com FOLFOX (1ª linha como terapêutica de conversão).

### **Adequação das apresentações à posologia**

A empresa propõe, para efeito de Avaliação Prévia em meio hospitalar, a embalagem de Keytruda® (pembrolizumab): 25 mg/ml, concentrado para solução para perfusão, embalagem de 1 unidade de frasco para injetáveis de 4 ml. De acordo com o Resumo das Características do Medicamento, para a população adulta, a dose recomendada é 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas, administrada por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos. Para a população pediátrica com idade igual ou superior a 3 anos, a dose recomendada 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. Considerando o acima exposto, e os critérios para adequação da dimensão da embalagem referidos na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro, nomeadamente, duração da terapêutica, necessidade de vigilância clínica e forma farmacêutica, conclui-se que a embalagem proposta para o medicamento Keytruda® (pembrolizumab) é adequada e está enquadrada com a legislação em vigor.

### **Número de doentes**

Em Portugal, de acordo com dados do GLOBOCAN 2020, o número de novos casos de CCR foram 10.501 (taxa padronizada à idade: 39,4 por 100.000 habitantes), o que representa cerca de 17,4% do número de novos casos de cancro no nosso país. Não existem fontes bibliográficas portuguesas que possam atestar a incidência e prevalência do MSI-H nos doentes com CCR metastático, no entanto Oliveira et al. afirmam, num artigo de revisão sobre terapêuticas a utilizar neste contexto metastático, que os CCR dMMR representam cerca de 5%, acrescentando que estão associados a um pior prognóstico (Oliveira et al. 2019). Pode inferir-se que, no contexto de prática clínica portuguesa, a incidência de CCR metastático MSI-H/dMMR possa ter uma magnitude idêntica aos diversos estudos descritos.

Aplicando a percentagem acima indicada (5%) para a determinação da incidência de CCR metastático MSI-H/dMMR, o número de doentes proposto, baseado nos dados bibliográficos enviados pela empresa, será de 311 doentes no primeiro ano e de 578 doentes no segundo ano.

### **Horizonte temporal**

De acordo com o estudo KEYNOTE-177, o tratamento com pembrolizumab podia ser administrado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Considera-se que o horizonte temporal de aplicação das consequências do medicamento não deverá ser inferior a 24 meses, com uma análise de sensibilidade aos 5 anos.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

#### Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

Foi analisado o benefício adicional do pembrolizumab na indicação “tratamento em primeira linha de doentes com cancro colorretal metastático com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou com deficiência de reparação por incompatibilidade mismatch (dMMR).”

**Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.**

|          | Indicação/sub-população                                                                                                                                                                                                     | Intervenção   | Comparador                                                                                      | Justificação da seleção  |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>1</b> | Tratamento em primeira linha do cancro colorretal metastático com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou com deficiência de reparação por incompatibilidade mismatch (dMMR) em adultos, RAS <i>wild-type</i> . | pembrolizumab | - FOLFOX /CAPOX/FOLFIRI +/- CETUXIMAB<br>- FOLFOX/FOLFIRI +/- PANITUMUMAB<br><br>- CAPECITABINA | Prática clínica nacional |
| <b>2</b> | Tratamento em primeira linha do cancro colorretal metastático com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou com deficiência de reparação por incompatibilidade mismatch (dMMR) em adultos, RAS mutado             | pembrolizumab | - FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI +/- BEVACIZUMAB<br><br>- CAPECITABINA                                    | Prática clínica nacional |

## Termos de comparação

|                                             |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Termos de comparação                        | Medicamento em avaliação | A dose recomendada de pembrolizumab é de 200 mg, por perfusão intravenosa, durante um período de 30 minutos a cada três semanas. Os doentes devem ser tratados até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Nesta indicação terapêutica é também “recomendado realizar o teste ao estado do tumor MSI-H/dMMR utilizando um teste validado para selecionar os doentes com CCR”.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                             | Medicamento comparador   | <p>Quimioterapia baseada em fluoropirimidinas (5FU, oxaliplatina e folinato de cálcio – FOLFOX; 5FU, irinotecano e folinato de cálcio – FOLFIRI, capecitabina + oxaliplatina – CAPOX; capecitabina) +- bevacizumab ou cetuximab.</p> <p>FOLFOX: oxaliplatina 85g/m<sup>2</sup> iv D1; folinato cálcio 400mg/m<sup>2</sup> iv D1; 5 FU 400mg/m<sup>2</sup> bólus D1 e 1200mg/m<sup>2</sup>/dia iv infusão contínua durante 2 dias, a cada 14 dias.</p> <p>FOLFIRI: irinotecano 180mg/m<sup>2</sup> iv D1; folinato cálcio 400mg/m<sup>2</sup> iv D1; 5 FU 400mg/m<sup>2</sup> bólus D1 e 1200mg/m<sup>2</sup>/dia iv infusão contínua durante 2 dias, a cada 14 dias.</p> <p>Capecitabina 1250mg/m<sup>2</sup> bid durante 14 dias seguidos de 7 dias de descanso ou 1000mg/m<sup>2</sup> bid durante 14 dias seguidos de 7 dias de descanso + oxaliplatina 120mg/m<sup>2</sup> iv D1, a cada 21 dias.</p> <p>Bevacizumab: 5mg/Kg iv D1 a cada 14 dias ou 7,5 mg/Kg iv D1 a cada 3 semanas.</p> <p>Cetuximab 400mg/m<sup>2</sup> iv durante 2 horas na 1ª infusão (dose de carga) e posteriormente 250mg/m<sup>2</sup> iv durante 1 hora, semanalmente (dose de manutenção).</p> |
| Outros elementos a considerar na comparação | Medicamento em avaliação | <a href="#">Portaria n.º 234/2015 - Diário da República n.º 153/2015, Série I de 2015-08-07</a><br>Pembrolizumab é administrado em hospital de dia exigindo deslocação à instituição hospitalar e não exige administração de pré-medicação.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                             | Medicamento comparador   | <a href="#">Portaria n.º 234/2015 - Diário da República n.º 153/2015, Série I de 2015-08-07</a><br>Administração em hospital de dia exigindo deslocação à instituição hospitalar e exige a administração de corticosteroides e/ou anti-eméticos de acordo com protocolo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela II. Estes *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Tabela 2 - Outcomes e classificação da sua importância.

| Medidas de avaliação                      | Pontuação* | Classificação da importância das medidas* |
|-------------------------------------------|------------|-------------------------------------------|
| <b>Medidas de eficácia</b>                |            |                                           |
| Sobrevivência Global                      | 9          | crítico                                   |
| Sobrevivência Livre de Progressão         | 6          | importante                                |
| Taxa de resposta                          | 5          | importante                                |
| Avaliação da qualidade de vida            | 9          | crítico                                   |
| <b>Medidas de Segurança</b>               |            |                                           |
| Nº de eventos adversos                    | 6          | importante                                |
| Taxa de reações adversas grau 3 e 4       | 7          | crítico                                   |
| Mortalidade relacionada com o tratamento  | 9          | crítico                                   |
| Taxa de abandono do estudo por toxicidade | 8          | crítico                                   |

## 5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- **Estudo KEYNOTE-177<sup>1,2</sup>**: ensaio clínico de fase 3, aleatorizado, sem ocultação, que avaliou a eficácia e segurança de pembrolizumab em monoterapia *versus* quimioterapia à escolha do investigador.

Estudos excluídos na avaliação:

- Nenhum.

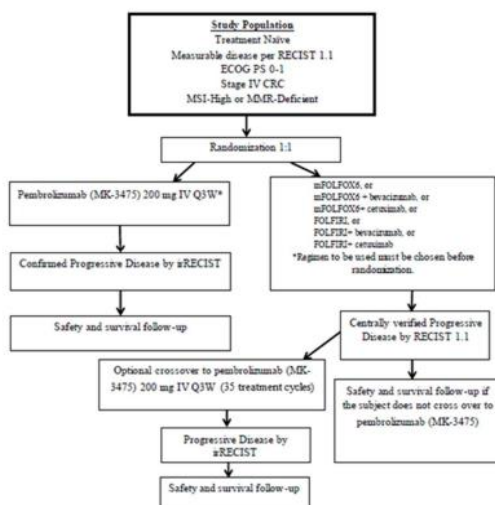
Estudos incluídos na avaliação:

Estudo KEYNOTE-177<sup>1,2</sup>

*Desenho do estudo*

Ensaio clínico de fase 3, aleatorizado e controlado, sem ocultação, que avaliou a eficácia e segurança de pembrolizumab em monoterapia *versus* quimioterapia à escolha do investigador em doentes com cancro colorretal metastático com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou com deficiência de reparação por incompatibilidade mismatch (dMMMR) que não tinham recebido tratamento prévio.

Figure 9-1  
Study Design



\*For pembrolizumab (MK-3475) treatment discontinuation after complete response, please refer to Section 5.8.1 in the study protocol [16.1.1].

Figura 1 - Desenho do estudo (fonte: referência 2).

### CrITÉRIOS de inclusão e exclusão

Os principais critérios de inclusão são os seguintes:

- Adultos (>18A)
- cancro colorretal estadio IV com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou com deficiência de reparação por incompatibilidade mismatch (dMMMR)
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1
- Os doentes podiam ter recebido quimioterapia adjuvante prévia para cancro colorretal se o tratamento prévio tivesse ocorrido pelo menos 6 meses antes da aleatorização.

### Aleatorização e ocultação

Os doentes foram aleatorizados numa razão 1:1 para tratamento com pembrolizumab 200 mg IV administrado a cada 3 semanas ou para quimioterapia IV administrada a cada 2 semanas.

A aleatorização foi realizada através de um sistema interativo de resposta automática.

Os doentes e clínicos envolvidos no estudo não estavam ocultados em relação ao braço de tratamento. Os avaliadores de resultados estavam ocultados.

### ***Procedimentos***

Os doentes aleatorizados para quimioterapia podia fazer *cross over* para o braço de pembrolizumab após progressão da doença (definida de acordo com o RECIST versão 1.1), à discricção do investigador.

A quimioterapia à escolha do investigador consistiu em: mFOLFOX6, FOLFIRI, bevacizumab em associação com mFOLFOX6 ou FOLFIRI e cetuximab em associação com mFOLFOX6 ou FOLFIRI.

A escolha do esquema de quimioterapia foi prévia à aleatorização.

O tratamento foi continuado até um máximo de 35 tratamentos com pembrolizumab ou progressão da doença, eventos adversos inaceitáveis, doença, ou decisão do doente ou do clínico de desistir do ensaio.

Era permitida a ressecção das metástases com intuito curativo (com ou sem ressecção do tumor primário), à discricção do investigador.

### ***Outcomes***

Os *endpoints* primários do estudo foram a sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG).

Os *endpoints* secundários incluíram a taxa de resposta (total ou parcial) e a segurança. Os *endpoints* exploratórios incluíram a duração da resposta.

Foi utilizado o método gráfico de Maurer e Bretz para controlar o erro tipo I nos *endoints* primários e nas análises interinas, considerando um nível alfa *one-sided* de 2,5%. Foi utilizada a função de Lan-DeMets (O'Brien) para contruir limites sequenciais para controlar o erro tipo I.

### **Análise estatística**

A eficácia foi estudada na população por intenção de tratar (ITT).

Foram planeadas 2 análises interinas. A primeira análise interina (SLP e SG) foi planeada após 162 doentes apresentarem progressão ou morte, ou 6 meses depois do último doente ser aleatorizado.

A segunda análise interina (análise final da SLP e análise interina da SG) foi planeada ocorrer após 209 doentes apresentarem um evento (progressão ou morte), ou 24 meses após o último doente ser aleatorizado.

Calculou-se que o estudo teria um poder de cerca de 98% para detetar um *hazard ratio* (HR) para SLP de 0,55 do pembrolizumab face a quimioterapia, assumindo um nível alfa de ,1,25%. O valor alfa pré-especificado para a análise de superioridade do pembrolizumab face a placebo relativamente a SLP foi de 0,0117.

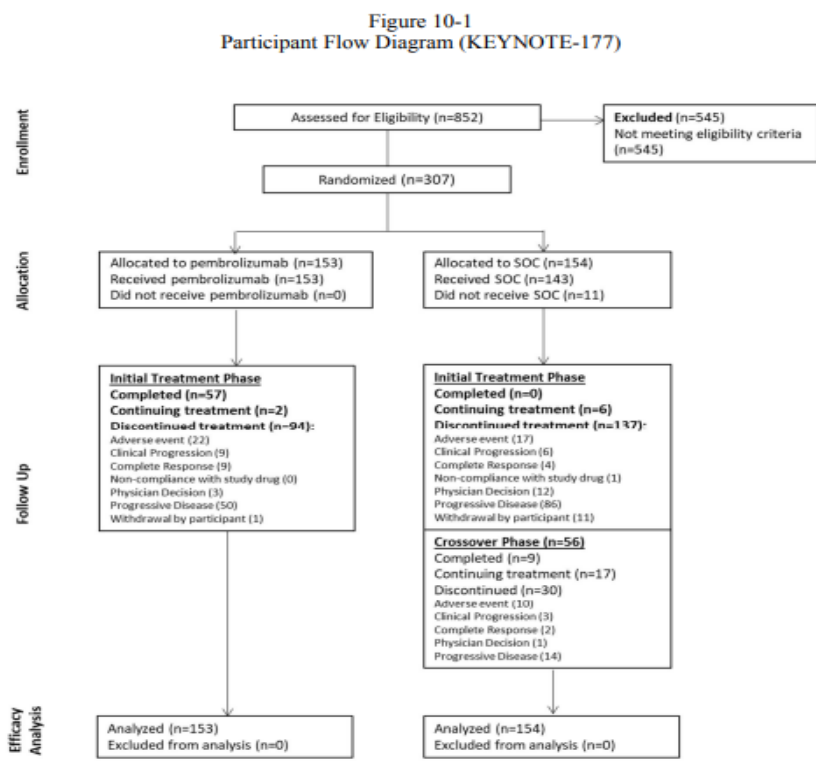
Foi utilizado o método de Kaplan-Meier para estimar SLP e duração da resposta, e foi usado um teste log-rank para avaliar as diferenças entre grupos. Foram ainda calculados HR e respetivos intervalos de confiança (IC) a 95% de acordo com o método de Efron.

### **Resultados**

Foram aleatorizados 307 doentes, num rácio de 1:1 para tratamento com pembrolizumab 200 mg IV administrado a cada 3 semanas ou para quimioterapia IV administrada a cada 2 semanas.

Dos 154 doentes aleatorizados para receber a quimioterapia, 143 receberam quimioterapia de acordo com a escolha do investigador. Dos 143 doentes, 56% receberam mFOLFOX6, 44% receberam FOLFIRI,

70% receberam bevacizumab em associação com mFOLFOX6 ou FOLFIRI e 11% receberam cetuximab em associação com mFOLFOX6 ou FOLFIRI.



Source: [Table 10-1], [Table 10-2], [16.2.4.2]

Figura 2 - Fluxograma dos participantes (fonte: referência 2).

### Características basais

As características basais dos participantes estavam equilibradas entre os grupos de tratamento.

Tabela 1 - Características basais dos participantes (fonte: referência 2).

Table 10-5  
Subject Characteristics  
(ITT Population)

|                              | Pembrolizumab |        | SOC      |        | Total    |        |
|------------------------------|---------------|--------|----------|--------|----------|--------|
|                              | n             | (%)    | n        | (%)    | n        | (%)    |
| Subjects in population       | 153           |        | 154      |        | 307      |        |
| <b>Gender</b>                |               |        |          |        |          |        |
| Male                         | 71            | (46.4) | 82       | (53.2) | 153      | (49.8) |
| Female                       | 82            | (53.6) | 72       | (46.8) | 154      | (50.2) |
| <b>Age (Years)</b>           |               |        |          |        |          |        |
| <65                          | 80            | (52.3) | 83       | (53.9) | 163      | (53.1) |
| ≥65                          | 73            | (47.7) | 71       | (46.1) | 144      | (46.9) |
| Subjects with data           | 153           |        | 154      |        | 307      |        |
| Mean                         | 61.9          |        | 60.6     |        | 61.2     |        |
| SD                           | 14.9          |        | 14.8     |        | 14.8     |        |
| Median                       | 63.0          |        | 62.5     |        | 63.0     |        |
| Range                        | 24 to 93      |        | 26 to 90 |        | 24 to 93 |        |
| <b>Age (Years)</b>           |               |        |          |        |          |        |
| ≤70                          | 105           | (68.6) | 112      | (72.7) | 217      | (70.7) |
| >70                          | 48            | (31.4) | 42       | (27.3) | 90       | (29.3) |
| <b>Race</b>                  |               |        |          |        |          |        |
| ASIAN                        | 24            | (15.7) | 26       | (16.9) | 50       | (16.3) |
| BLACK OR AFRICAN AMERICAN    | 9             | (5.9)  | 5        | (3.2)  | 14       | (4.6)  |
| WHITE                        | 113           | (73.9) | 116      | (75.3) | 229      | (74.6) |
| Missing                      | 7             | (4.6)  | 7        | (4.5)  | 14       | (4.6)  |
| <b>Ethnicity</b>             |               |        |          |        |          |        |
| HISPANIC OR LATINO           | 11            | (7.2)  | 10       | (6.5)  | 21       | (6.8)  |
| NOT HISPANIC OR LATINO       | 128           | (83.7) | 131      | (85.1) | 259      | (84.4) |
| NOT REPORTED                 | 10            | (6.5)  | 10       | (6.5)  | 20       | (6.5)  |
| UNKNOWN                      | 2             | (1.3)  | 2        | (1.3)  | 4        | (1.3)  |
| Missing                      | 2             | (1.3)  | 1        | (0.6)  | 3        | (1.0)  |
| <b>Geographic Region</b>     |               |        |          |        |          |        |
| Asia                         | 22            | (14.4) | 26       | (16.9) | 48       | (15.6) |
| Western Europe/North America | 109           | (71.2) | 113      | (73.4) | 222      | (72.3) |

Participant Characteristics  
(ITT Population)

|                                            | Pembrolizumab |        | SOC |        | Total |        |
|--------------------------------------------|---------------|--------|-----|--------|-------|--------|
|                                            | n             | (%)    | n   | (%)    | n     | (%)    |
| Rest of World                              | 22            | (14.4) | 15  | (9.7)  | 37    | (12.1) |
| <b>ECOG</b>                                |               |        |     |        |       |        |
| 0                                          | 75            | (49.0) | 84  | (54.5) | 159   | (51.8) |
| 1                                          | 78            | (51.0) | 70  | (45.5) | 148   | (48.2) |
| <b>Site of Primary Tumor*</b>              |               |        |     |        |       |        |
| Right                                      | 102           | (66.7) | 107 | (69.5) | 209   | (68.1) |
| Left                                       | 46            | (30.1) | 42  | (27.3) | 88    | (28.7) |
| Other                                      | 4             | (2.6)  | 5   | (3.2)  | 9     | (2.9)  |
| Missing                                    | 1             | (0.7)  | 0   | (0.0)  | 1     | (0.3)  |
| <b>Metastases Location</b>                 |               |        |     |        |       |        |
| Hepatic or pulmonary                       | 86            | (56.2) | 73  | (47.4) | 159   | (51.8) |
| Other Metastases                           | 67            | (43.8) | 81  | (52.6) | 148   | (48.2) |
| <b>Diagnosed Stage</b>                     |               |        |     |        |       |        |
| Recurrent                                  | 80            | (52.3) | 74  | (48.1) | 154   | (50.2) |
| Newly diagnosed stage                      | 73            | (47.7) | 80  | (51.9) | 153   | (49.8) |
| <b>Prior Systemic Therapy</b>              |               |        |     |        |       |        |
| Adjuvant only                              | 33            | (21.6) | 37  | (24.0) | 70    | (22.8) |
| Neoadjuvant only                           | 2             | (1.3)  | 3   | (1.9)  | 5     | (1.6)  |
| Neoadjuvant and adjuvant                   | 3             | (2.0)  | 5   | (3.2)  | 8     | (2.6)  |
| None                                       | 115           | (75.2) | 109 | (70.8) | 224   | (73.0) |
| <b>Mutation Status<sup>b</sup></b>         |               |        |     |        |       |        |
| BRAF/KRAS/NRAS all wild type               | 43            | (28.1) | 38  | (24.7) | 81    | (26.4) |
| KRAS/NRAS mutant and BRAF V600E not mutant | 33            | (21.6) | 39  | (25.3) | 72    | (23.5) |
| BRAF V600E mutant and KRAS/NRAS not mutant | 35            | (22.9) | 44  | (28.6) | 79    | (25.7) |
| BRAF V600E and KRAS/NRAS mutant            | 0             | (0.0)  | 2   | (1.3)  | 2     | (0.7)  |
| Other                                      | 42            | (27.5) | 31  | (20.1) | 73    | (23.8) |

Participant Characteristics  
(ITT Population)

|                                    | Pembrolizumab |         | SOC |        | Total |        |
|------------------------------------|---------------|---------|-----|--------|-------|--------|
|                                    | n             | (%)     | n   | (%)    | n     | (%)    |
| <b>MSI-High Status<sup>c</sup></b> |               |         |     |        |       |        |
| Positive                           | 153           | (100.0) | 153 | (99.4) | 306   | (99.7) |
| Negative                           | 0             | (0.0)   | 1   | (0.6)  | 1     | (0.3)  |

<sup>a</sup> If there were primary tumors in both left side and right side, the participant would be categorized into Other.

<sup>b</sup> When none of BRAF V600E, KRAS and NRAS was mutant, if at least one of the mutation statuses was undetermined or missing, or the type of BRAF mutation was not V600E, the participant was categorized into Other.

<sup>c</sup> MSI status by PCR test or IHC test at local site laboratory.

Database Cutoff Date: 19FEB2021.

Source: [P177V02MK3475: adam-adsl]

**Eficácia****Sobrevivência Livre de Progressão (SLP)**

A segunda análise interina foi planeada ocorrer após 209 doentes apresentarem um evento (progressão ou morte), ou 24 meses após o último doente ser aleatorizado (o que ocorresse primeiro). Esta ocorreu 24 meses após a aleatorização do último doente (variação 24,0-48,3 meses). Esta corresponde à análise final de SLP (*cut off* 19 de Fevereiro de 2020).

A mediana do parâmetro SLP no braço de pembrolizumab foi de 16,5 meses (IC 95%: 5,4 meses, 32,4 meses) que compara com 8,2 meses (IC 95%: 6,1 meses, 10,2 meses) no braço de quimioterapia (HR 0,60 IC 95% 0,45-0,80,  $p=0,0002$ ).

Relativamente à análise de subgrupos, não se verificou benefício da SLP na subpopulação de doentes RAS mutados.

**Tabela 2 - Análise da SLP – análise primária (fonte: referência 2)**

Table 11-1  
Analysis of Progression-Free Survival (Primary Analysis)  
By Central Imaging Vendor per RECIST 1.1  
(ITT Population)

| Treatment             | N   | Number of Events (%) | Person-Months | Event Rate/ 100 Person-Months | Median PFS <sup>†</sup> (Months) (95% CI)       | PFS Rate at Month 12 in % <sup>†</sup> (95% CI) |
|-----------------------|-----|----------------------|---------------|-------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Pembrolizumab         | 153 | 82 (53.6)            | 2238.8        | 3.7                           | 16.5 (5.4, 32.4)                                | 55.3 (47.0, 62.9)                               |
| SOC                   | 154 | 113 (73.4)           | 1487.3        | 7.6                           | 8.2 (6.1, 10.2)                                 | 37.3 (29.0, 45.5)                               |
| Pembrolizumab vs. SOC |     |                      |               |                               | Hazard Ratio <sup>‡</sup> (95% CI) <sup>‡</sup> | p-Value <sup>§</sup>                            |
|                       |     |                      |               |                               | 0.60 (0.45, 0.80)                               | 0.0002                                          |

<sup>†</sup> From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.  
<sup>‡</sup> Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate.  
<sup>§</sup> One-sided p-value based on log-rank test.  
 Database Cutoff Date: 19FEB2020.

Source: [P177V01MK3475: adam-ads; adtte]

Foi realizada uma análise *post hoc* 1 ano depois; à data de *cutoff* de 19 de fevereiro de 2021, o braço de pembrolizumab continuou a mostrar uma melhoria significativa da SLP (HR 0,59 IC 95%: 0,45, 0,79;  $p=0,0001$ ).

Tabela 3 - Análise da SLP na população ITT – análise primária (fonte: referência 2).

Table 11-1  
Analysis of Progression-Free Survival (Primary Analysis)  
By Central Imaging Vendor per RECIST 1.1  
(ITT Population)

| Treatment             | N   | Number of Events (%) | Person-Months | Event Rate/100 Person-Months | Median PFS <sup>a</sup> (Months) (95% CI)       | PFS Rate at Month 12 in % <sup>a</sup> (95% CI) |
|-----------------------|-----|----------------------|---------------|------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Pembrolizumab         | 153 | 86 (56.2)            | 2798.9        | 3.1                          | 16.5 (5.4, 38.1)                                | 55.3 (47.0, 62.9)                               |
| SOC                   | 154 | 117 (76.0)           | 1688.0        | 6.9                          | 8.2 (6.1, 10.2)                                 | 38.0 (29.7, 46.2)                               |
|                       |     |                      |               |                              | Hazard Ratio <sup>b</sup> (95% CI) <sup>b</sup> | p-Value <sup>c</sup>                            |
| Pembrolizumab vs. SOC |     |                      |               |                              | 0.59 (0.45, 0.79)                               | 0.0001                                          |

<sup>a</sup> From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.  
<sup>b</sup> Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate.  
<sup>c</sup> One-sided p-value based on log-rank test.  
Database Cutoff Date: 19FEB2021.

Source: [P177V02MK3475: adam-adsl; adtte]

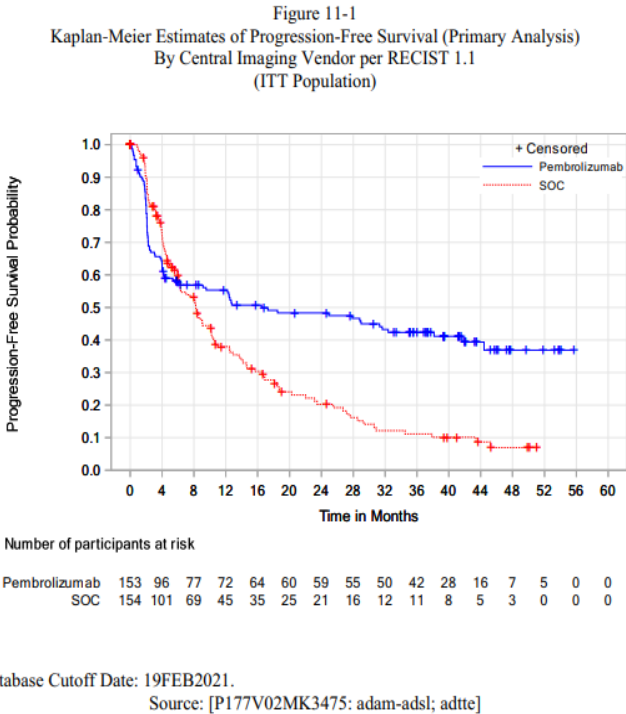


Figura 3 - Análise da SLP na população ITT – gráfico de Kaplan-Meier (fonte: referência 2).

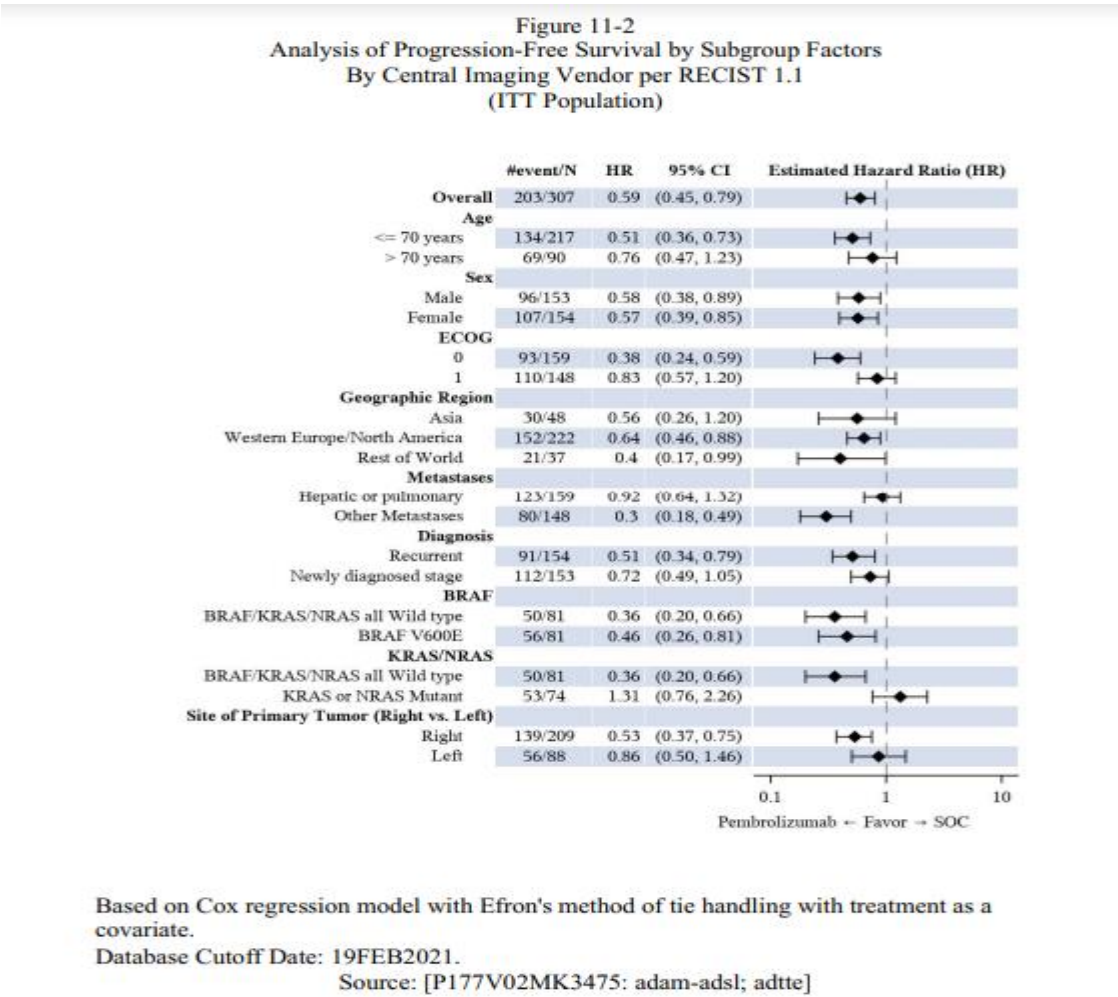


Figura 4 - Análise da SLP nos diferentes subgrupos (fonte: referência 2).

**Sobrevivência Global (SG)**

Foi permitido por protocolo a existência de *crossover* que, neste ensaio clínico, ocorreu em cerca de 60% dos doentes.

A análise interina da SG estava prevista ocorrer após 209 doentes apresentarem um evento (progressão ou morte), ou 24 meses após o último doente ser aleatorizado (o que ocorresse primeiro). Esta análise interna 2 ocorreu a 19 de Fevereiro de 2020. Uma vez que a premissa de riscos proporcionais foi violada, foi realizada apenas uma análise restrita de SG. A SG média de acordo com esta análise restrita foi de 13,7 meses (IC 95% 12,0 a 15,4) no braço sob pembrolizumab e de 10,8 meses (IC 95%, 9,4 a 12,2) no braço sob quimioterapia.

A análise final do parâmetro SG estava planeada para ocorrer na análise final do estudo, aproximadamente após a ocorrência de 190 eventos de OS ou 12 meses após a segunda análise interina, o que ocorresse primeiro. A análise final deste ensaio clínico ocorreu 12 meses depois da análise interina 2 com 140 eventos, correspondendo à data de *cutoff* de 19 de fevereiro de 2021.

A mediana da SG não foi atingida no braço de pembrolizumab (IC 95%: 49,2; não atingido) *versus* 36,7 meses (IC 95%: 27,6; não atingido) no braço de quimioterapia. O HR para o parâmetro OS foi de 0,74 (IC 95%: 0,53, 1,03; p=0,0359), ajustado para *cross over*.

Tabela 4 - Análise da SG na população ITT (fonte: referência 2)

Table 11-5  
Analysis of Overall Survival  
(ITT Population)

| Treatment             | N   | Number of Events (%) | Person-Months | Event Rate/100 Person-Months | Median OS <sup>a</sup> (Months) (95% CI)        | OS Rate at Month 12 in % <sup>a</sup> (95% CI) |
|-----------------------|-----|----------------------|---------------|------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Pembrolizumab         | 153 | 62 (40.5)            | 4922.0        | 1.3                          | NR (49.2, NR)                                   | 77.8 (70.3, 83.6)                              |
| SOC                   | 154 | 78 (50.6)            | 4316.6        | 1.8                          | 36.7 (27.6, NR)                                 | 74.0 (66.2, 80.3)                              |
| Pembrolizumab vs. SOC |     |                      |               |                              | Hazard Ratio <sup>b</sup> (95% CI) <sup>b</sup> | p-Value <sup>c</sup>                           |
|                       |     |                      |               |                              | 0.74 (0.53, 1.03)                               | 0.0359                                         |

<sup>a</sup> From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

<sup>b</sup> Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate.

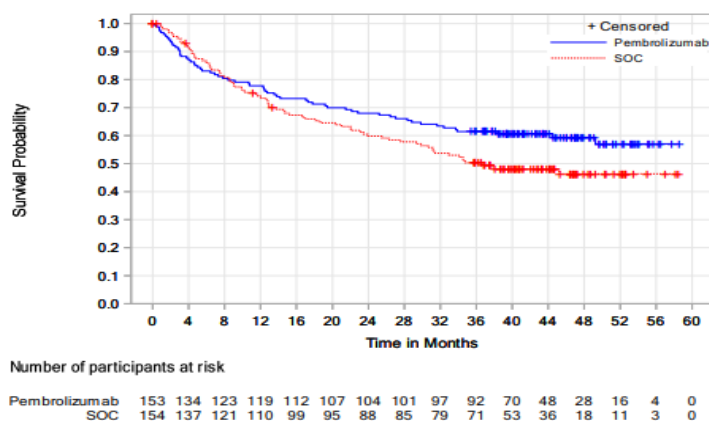
<sup>c</sup> One-sided p-value based on log-rank test.

NR = Not reached.

Database Cutoff Date: 19FEB2021.

Source: [P177V02MK3475: adam-adsl; adtte]

Figure 11-4  
Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival  
(ITT Population)

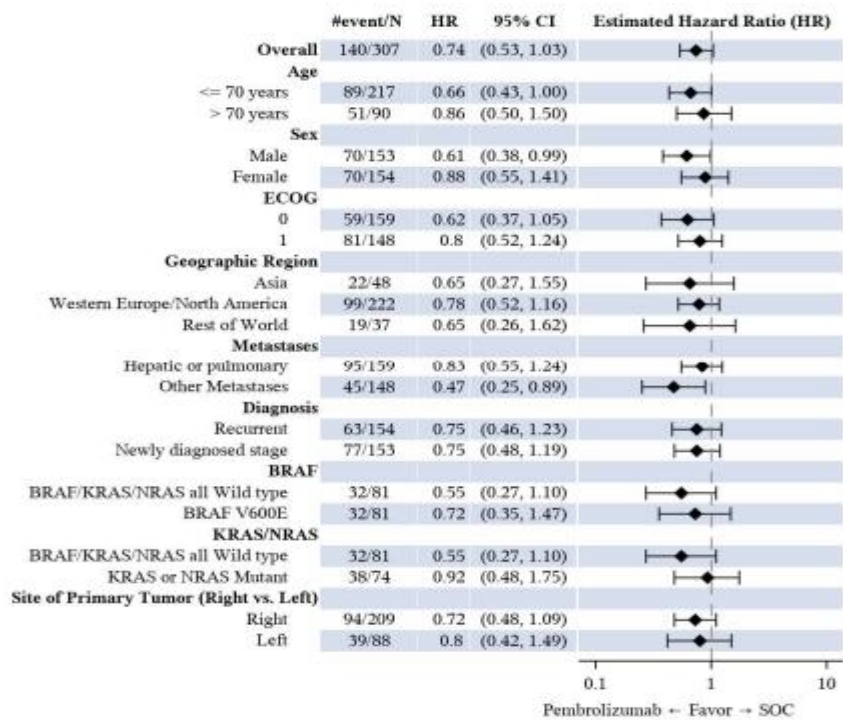


Database Cutoff Date: 19FEB2021.

Source: [P177V02MK3475: adam-adsl; adtte]

Figura 5 - Análise da SG na população ITT – gráfico de Kaplan-Meier (fonte: referência 2).

Figure 11-5  
Analysis of Overall Survival by Subgroup Factors  
(ITT Population)



Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate.  
Database Cutoff Date: 19FEB2021.  
Source: [P177V02MK3475: adam-adsl; adtte]

Figura 6 - Análise da SG nos diferentes sub-grupos (fonte: referência 2).

**Tabela 5 - Análise da SG nos doentes com crossover para Anti-PD1/PDL1 (IPCW Model) (fonte: referência 2).**

Table 11-6  
Analysis of Overall Survival  
Adjusting for Participants in SOC Arm Who Initiated Subsequent Anti-PD1/PDL1 Treatment  
Using Inverse-Probability-of-Censoring Weighting (IPCW) Model  
(ITT Population)

| Treatment      | N   | Number of Events (%) | Person-Months | Event Rate/ 100 Person-Months | Median OS <sup>a</sup> (Months) (95% CI) | Pembrolizumab vs. SOC (Adjusted) Hazard Ratio <sup>b</sup> (95% CI) <sup>c</sup> |
|----------------|-----|----------------------|---------------|-------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Pembrolizumab  | 153 | 62 (40.5)            | 4922.0        | 1.3                           | NR (49.2, NR)                            | 0.77 (0.44, 1.38)                                                                |
| SOC            | 154 | 78 (50.6)            | 4316.6        | 1.8                           | 36.7 (27.6, NR)                          |                                                                                  |
| SOC (Adjusted) | 154 | 40 (26.0)            | 2683.0        | 1.5                           | 34.2 (15.2, NR)                          |                                                                                  |

Participants in SOC arm who initiated subsequent anti-PD1/PDL1 treatment include those who crossed over from SOC to Pembrolizumab and those who did not cross over but received subsequent anti-PD1/PDL1 treatment.

<sup>a</sup> From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

<sup>b</sup> Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate.

<sup>c</sup> Obtained using bootstrap samples and the Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate.

NR = Not reached.

Database Cutoff Date: 19FEB2021.

Source: [P177V02MK3475: adam-adsl; adipcw]

**Tabela 6 - Análise da SG nos doentes com crossover para Anti-PD1/PDL1 (RPSFT Model) (fonte: referência 2).**

Table 11-7  
Analysis of Overall Survival  
Adjusting for Participants in SOC Arm Who Initiated Subsequent Anti-PD1/PDL1 Treatment  
Using Rank-Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Model  
(ITT Population)

| Treatment      | N   | Number of Events (%) | Person-Months | Event Rate/ 100 Person-Months | Median OS <sup>a</sup> (Months) (95% CI) | OS Rate at Month 12 in % <sup>a</sup> (95% CI) | Pembrolizumab vs. SOC (Adjusted) Hazard Ratio <sup>b</sup> (95% CI) <sup>c</sup> |
|----------------|-----|----------------------|---------------|-------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Pembrolizumab  | 153 | 62 (40.5)            | 4922.0        | 1.3                           | NR (49.2, NR)                            | 77.8 (70.3, 83.6)                              | 0.66 (0.42, 1.04)                                                                |
| SOC            | 154 | 78 (50.6)            | 4316.6        | 1.8                           | 36.7 (27.6, NR)                          | 74.0 (66.2, 80.3)                              |                                                                                  |
| SOC (Adjusted) | 154 | 64 (41.6)            | 2406.4        | 2.7                           | 25.5 (22.1, NR)                          | 70.5 (62.4, 77.1)                              |                                                                                  |

Participants in SOC arm who initiated subsequent anti-PD1/PDL1 treatment include those who crossed over from SOC to Pembrolizumab and those who did not cross over but received subsequent anti-PD1/PDL1 treatment.

<sup>a</sup> From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

<sup>b</sup> Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate.

<sup>c</sup> Obtained by inflating the standard error of the log-hazard ratio to preserve the ITT p-value from the Cox model.

NR = Not reached.

Database Cutoff Date: 19FEB2021.

Source: [P177V02MK3475: adam-adsl; adintdt; adtte]

**Tabela 7 - Análise da SG nos doentes com crossover para Anti-PD1/PDL1 (2-Staging Model) (fonte: referência 2).**

Table 11-8  
Analysis of Overall Survival | With Recensoring  
Adjusting for Participants in SOC Arm Who Initiated Subsequent Anti-PD1/PD-L1 Treatment  
Using 2-Stage Model  
(ITT Population)

| Treatment      | N   | Number of Events (%) | Person-Months | Event Rate/100 Person-Months | Median OS <sup>a</sup> (Months) (95% CI) | OS Rate at Month 12 in % <sup>a</sup> (95% CI) | Pembrolizumab vs. SOC (Adjusted) Hazard Ratio <sup>b</sup> (95% CI) <sup>c</sup> |
|----------------|-----|----------------------|---------------|------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Pembrolizumab  | 153 | 62 (40.5)            | 4922.0        | 1.3                          | NR (49.2, NR)                            | 77.8 (70.3, 83.6)                              | 0.73 (0.52, 1.03)                                                                |
| SOC            | 154 | 78 (50.6)            | 4316.6        | 1.8                          | 36.7 (27.6, NR)                          | 74.0 (66.2, 80.3)                              |                                                                                  |
| SOC (Adjusted) | 154 | 47 (30.5)            | 1549.9        | 3.0                          | NR (15.3, NR)                            | 71.1 (63.0, 77.7)                              |                                                                                  |

Participants in SOC arm who initiated subsequent anti-PD1/PDL1 treatment include those who crossed over from SOC to Pembrolizumab and those who did not cross over but received subsequent anti-PD1/PDL1 treatment.

<sup>a</sup> From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

<sup>b</sup> Based on Cox regression model with treatment as a covariate.

<sup>c</sup> Obtained by inflating the standard error of the log-hazard ratio to preserve the ITT p-value from the Cox model.

NR = Not reached.

Database Cutoff Date: 19FEB2021.

Source: [P177V02MK3475: adam-adsl; ados2stg]

### Taxa de resposta objetiva (TRO) na população ITT

O tratamento com pembrolizumab proporcionou uma melhoria clinicamente significativa na TRO por comparação com o braço de tratamento de quimioterapia na data de *cutoff* de 19 de fevereiro de 2021. A TRO de acordo com os critérios RECIST v1.1 por BICR foi de 45,1% (IC 95%: 37,1%, 53,3%) no braço de pembrolizumab vs. 33,1% (IC 95%: 25,8%, 41,1%) no braço de quimioterapia. Verificou-se ainda que a resposta completa foi obtida num maior número de doentes no braço de pembrolizumab vs. o braço de quimioterapia (13,1% vs. 3,9%).

**Tabela 10 - Análise da TRO na população ITT (fonte: referência 2).**

Table 11-9  
Analysis of Objective Response By Central Imaging Vendor per RECIST 1.1  
(ITT Population)

| Treatment     | N   | Number of Objective Responses | Objective Response Rate (%) (95% CI) <sup>a</sup> | Difference in % vs. SOC        |                      |
|---------------|-----|-------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------|
|               |     |                               |                                                   | Estimate (95% CI) <sup>b</sup> | p-Value <sup>c</sup> |
| Pembrolizumab | 153 | 69                            | 45.1 (37.1,53.3)                                  | 12.0 (1.0,22.6)                | 0.0159               |
| SOC           | 154 | 51                            | 33.1 (25.8,41.1)                                  |                                |                      |

Only confirmed responses are included.

<sup>a</sup> Based on binomial exact confidence interval method.

<sup>b</sup> Based on Miettinen & Nurminen method.

<sup>c</sup> One-sided p-value for testing H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % > 0.

Database Cutoff Date: 19FEB2021.

Source: [P177V02MK3475: adam-adsl; adrs]

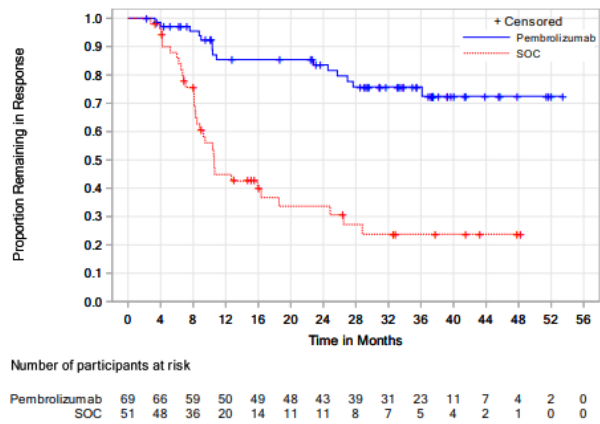
Tabela 11- Resumo do tempo até resposta e duração da resposta na população ITT (fonte: referência 2).

Table 11-10  
Summary of Time to Response and Duration of Response  
in Participants with Confirmed Response  
By Central Imaging Vendor per RECIST 1.1  
(ITT Population)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Pembrolizumab<br>(N=153) | SOC<br>(N=154)     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------|
| Number of participants with response <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                       | 69                       | 51                 |
| Time to Response (months)                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                          |                    |
| Mean (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 4.9 (6.2)                | 3.8 (4.4)          |
| Median (Range)                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2.2 (1.8-35.0)           | 2.1 (1.7-24.9)     |
| Response Duration <sup>b</sup> (months)                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                          |                    |
| Median (Range)                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | NR (2.3+ - 53.5+)        | 10.6 (2.8 - 48.3+) |
| Number (%) of Participants with Extended Response Duration:                                                                                                                                                                                                                                                             |                          |                    |
| ≥6 months                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 63 (97.0)                | 43 (87.9)          |
| ≥9 months                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 57 (92.2)                | 28 (60.5)          |
| ≥12 months                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 50 (85.4)                | 20 (44.8)          |
| ≥18 months                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 49 (85.4)                | 12 (36.7)          |
| ≥24 months                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 43 (83.5)                | 11 (33.6)          |
| <sup>a</sup> Includes participants with confirmed complete response or partial response.<br><sup>b</sup> From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.<br>"NR" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment.<br>NR = Not Reached.<br>Database Cutoff Date: 19FEB2021. |                          |                    |

Source: [P177V02MK3475: adam-adsl; adtte]

Figure 11-6  
Kaplan-Meier Estimates of Duration of Response in Participants with Confirmed Response  
By Central Imaging Vendor per RECIST 1.1  
(ITT Population)



Database Cutoff Date: 19FEB2021.  
Source: [P177V02MK3475: adam-adsl; adtte]

Figura 7 - Duração da resposta na população ITT – gráfico de Kaplan-Meier (fonte: referência 2).

**Resultados de segurança comparada:**

A ocorrência de eventos adversos aconteceu em 149 dos 153 doentes (97%) no grupo do pembrolizumab e em 142 dos 143 doentes (99%) no grupo da quimioterapia, como indicado na seguinte tabela.

**Tabela 12 - Eventos adversos na população tratada (fonte: referência 1).**

| Event                               | Pembrolizumab<br>(N = 153)          |          | Chemotherapy<br>(N = 143) |          |
|-------------------------------------|-------------------------------------|----------|---------------------------|----------|
|                                     | Any                                 | Grade ≥3 | Any                       | Grade ≥3 |
|                                     | <i>number of patients (percent)</i> |          |                           |          |
| Any adverse event†                  | 149 (97)                            | 86 (56)  | 142 (99)                  | 111 (78) |
| Diarrhea                            | 68 (44)                             | 9 (6)    | 89 (62)                   | 16 (11)  |
| Fatigue                             | 58 (38)                             | 6 (4)    | 72 (50)                   | 13 (9)   |
| Nausea                              | 47 (31)                             | 4 (3)    | 85 (59)                   | 6 (4)    |
| Abdominal pain                      | 37 (24)                             | 8 (5)    | 42 (29)                   | 8 (6)    |
| Decreased appetite                  | 36 (24)                             | 0        | 58 (41)                   | 7 (5)    |
| Vomiting                            | 33 (22)                             | 2 (1)    | 53 (37)                   | 7 (5)    |
| Arthralgia                          | 28 (18)                             | 1 (1)    | 7 (5)                     | 0        |
| Pyrexia                             | 28 (18)                             | 1 (1)    | 20 (14)                   | 0        |
| Anemia                              | 27 (18)                             | 8 (5)    | 32 (22)                   | 15 (10)  |
| Pruritus                            | 25 (16)                             | 0        | 12 (8)                    | 1 (1)    |
| Back pain                           | 26 (17)                             | 2 (1)    | 24 (17)                   | 1 (1)    |
| Constipation                        | 26 (17)                             | 0        | 45 (31)                   | 0        |
| Cough                               | 26 (17)                             | 0        | 23 (16)                   | 0        |
| Aspartate aminotransferase increase | 24 (16)                             | 4 (3)    | 12 (8)                    | 3 (2)    |
| Dizziness                           | 24 (16)                             | 0        | 27 (19)                   | 0        |
| Alanine aminotransferase increase   | 22 (14)                             | 4 (3)    | 16 (11)                   | 3 (2)    |
| Blood alkaline phosphatase increase | 22 (14)                             | 4 (3)    | 6 (4)                     | 2 (1)    |
| Dyspnea                             | 21 (14)                             | 1 (1)    | 15 (10)                   | 0        |
| Headache                            | 21 (14)                             | 0        | 22 (15)                   | 0        |
| Rash                                | 20 (13)                             | 1 (1)    | 16 (11)                   | 1 (1)    |

|                                   |         |        |         |       |
|-----------------------------------|---------|--------|---------|-------|
| Upper abdominal pain              | 20 (13) | 2 (1)  | 11 (8)  | 1 (1) |
| Nasopharyngitis                   | 20 (13) | 0      | 10 (7)  | 0     |
| Asthenia                          | 19 (12) | 3 (2)  | 31 (22) | 6 (4) |
| Dry skin                          | 19 (12) | 0      | 13 (9)  | 0     |
| Hypertension                      | 19 (12) | 11 (7) | 16 (11) | 7 (5) |
| Hypothyroidism                    | 19 (12) | 0      | 3 (2)   | 0     |
| Pain in extremity                 | 18 (12) | 0      | 11 (8)  | 1 (1) |
| Peripheral edema                  | 18 (12) | 0      | 12 (8)  | 2 (1) |
| Dry mouth                         | 17 (11) | 0      | 9 (6)   | 0     |
| Upper respiratory tract infection | 16 (10) | 0      | 8 (6)   | 0     |
| Urinary tract infection           | 14 (9)  | 1 (1)  | 16 (11) | 4 (3) |
| Hypokalemia                       | 13 (8)  | 2 (1)  | 24 (17) | 9 (6) |
| Alopecia                          | 11 (7)  | 0      | 29 (20) | 0     |
| Stomatitis                        | 10 (7)  | 0      | 43 (30) | 6 (4) |
| Dyspepsia                         | 9 (6)   | 0      | 16 (11) | 0     |
| Mucosal inflammation              | 7 (5)   | 0      | 27 (19) | 1 (1) |
| Weight decreased                  | 7 (5)   | 1 (1)  | 17 (12) | 1 (1) |

**Table 3. (Continued.)**

| Event                         | Pembrolizumab<br>(N=153)            |          | Chemotherapy<br>(N=143) |          |
|-------------------------------|-------------------------------------|----------|-------------------------|----------|
|                               | Any                                 | Grade ≥3 | Any                     | Grade ≥3 |
|                               | <i>number of patients (percent)</i> |          |                         |          |
| Peripheral sensory neuropathy | 3 (2)                               | 0        | 31 (22)                 | 3 (2)    |
| Neutrophil count decrease     | 2 (1)                               | 0        | 33 (23)                 | 24 (17)  |
| Neutropenia‡                  | 3 (2)                               | 0        | 30 (21)                 | 22 (15)  |
| Epistaxis                     | 2 (1)                               | 0        | 23 (16)                 | 0        |
| Peripheral neuropathy         | 1 (1)                               | 0        | 27 (19)                 | 1 (1)    |
| PPE syndrome                  | 1 (1)                               | 0        | 25 (17)                 | 1 (1)    |
| White-cell count decrease     | 1 (1)                               | 0        | 17 (12)                 | 6 (4)    |
| Adverse events of interest§   | 47 (31)                             | 14 (9)   | 18 (13)                 | 3 (2)    |
| Hypothyroidism                | 19 (12)                             | 0        | 3 (2)                   | 0        |
| Colitis                       | 10 (7)                              | 5 (3)    | 0                       | 0        |
| Hyperthyroidism               | 6 (4)                               | 0        | 0                       | 0        |
| Pneumonitis                   | 6 (4)                               | 0        | 1 (1)                   | 0        |
| Adrenal insufficiency         | 4 (3)                               | 2 (1)    | 0                       | 0        |
| Hepatitis                     | 4 (3)                               | 4 (3)    | 0                       | 0        |
| Infusion reactions            | 3 (2)                               | 0        | 11 (8)                  | 1 (1)    |
| Severe skin reactions         | 2 (1)                               | 2 (1)    | 2 (1)                   | 2 (1)    |
| Thyroiditis                   | 2 (1)                               | 0        | 0                       | 0        |
| Hypophysitis                  | 2 (1)                               | 0        | 0                       | 0        |
| Myocarditis                   | 0                                   | 0        | 1 (1)                   | 0        |
| Nephritis                     | 1 (1)                               | 0        | 0                       | 0        |
| Pancreatitis                  | 1 (1)                               | 1 (1)    | 0                       | 0        |
| Type 1 diabetes mellitus      | 1 (1)                               | 1 (1)    | 0                       | 0        |
| Myositis                      | 1 (1)                               | 0        | 0                       | 0        |

Os eventos adversos de grau  $\geq 3$  ocorreram em 86 doentes (56%) no grupo de pembrolizumab comparativamente com 111 doentes (78%) no grupo da quimioterapia.

Os eventos adversos mais comuns foram neutropenia (0 vs 15%) e diarreia (6% vs 11%). Um total de 21 doentes (14%) no grupo do pembrolizumab e 17 doentes (12%) no grupo da quimioterapia, descontinuaram tratamento devido a eventos adversos.

Eventos adversos de grau 5 ocorreram em 6 doentes (4%) no grupo do pembrolizumab e em 7 doentes (5%) no grupo da quimioterapia.

Os eventos adversos atribuídos ao tratamento, pelo investigador, ocorreram em 122 doentes (80%) no grupo do pembrolizumab comparativamente com 141 (99%) no grupo da quimioterapia.

Os eventos adversos relacionados com o tratamento de grau  $\geq 3$  ocorreram em 33 doentes (22%) e 94 doentes (66%), no grupo do pembrolizumab e grupo de quimioterapia, respetivamente, incluindo uma morte no grupo da quimioterapia.

Os eventos adversos imunomediados e as reações infusionais ocorreram em 47 doentes (31%) no grupo do pembrolizumab, comparativamente a 18 (13%) no grupo da quimioterapia. Em relação a eventos de grau 3 ou 4, estes ocorreram em 14 doentes (9%) no grupo do pembrolizumab, sendo a colite (3%) e hepatite (3%) mais comuns no grupo do pembrolizumab e as reações infusionais e rash cutâneo severo (1%), mais comuns no grupo da quimioterapia.

Não foram observados eventos imunomediados de grau 5.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

**Subpopulação 1 (Tratamento em primeira linha do cancro colorretal metastático com instabilidade de microsatélites elevada (MSI-H) ou com deficiência de reparação por incompatibilidade mismatch (dMMR) em adultos, RAS wild-type)**

No ensaio KEYNOTE-177, foram identificados 81 doentes com BRAF ou RAS wild-type (81 doentes de 307), e 74 doentes BRAF ou RAS mutados. Os restantes doentes (n=152) apresentavam estado RAS desconhecido. O valor médio de SLP na população global é consistente com a subpopulação de doentes BRAF ou RAS wild-type, pelo que se descrevem os resultados referentes à população global nesta subpopulação.

### **Sobrevida global (crítica, 9)**

A segunda análise interina foi planeada ocorrer após 209 doentes apresentarem um evento (progressão ou morte), ou 24 meses após o último doente ser aleatorizado (o que ocorresse primeiro). Esta ocorreu 24 meses após a aleatorização do último doente (variação 24,0-48,3 meses). Esta corresponde à análise final de SLP (cut off 19 de Fevereiro de 2020).

A mediana do parâmetro SLP no braço de pembrolizumab foi de 16,5 meses (IC 95%: 5,4 meses, 32,4 meses) que compara com 8,2 meses (IC 95%: 6,1 meses, 10,2 meses) no braço de quimioterapia (HR 0,60 IC 95% 0,45-0,80,  $p=0,0002$ ).

### **Qualidade de vida (crítica, 9)**

Não foi submetida evidência comparativa relativa a este outcome.

### **Sobrevida livre de progressão (importante, 6)**

A análise final deste ensaio clínico ocorreu 12 meses depois da análise interina 2 com 140 eventos, correspondendo à data de cutoff de 19 de fevereiro de 2021.

A mediana da SG não foi atingida no braço de pembrolizumab (IC 95%: 49,2; não atingido) versus 36,7 meses (IC 95%: 27,6; não atingido) no braço de quimioterapia. O HR para o parâmetro OS foi de 0,74 (IC 95%: 0,53, 1,03;  $p=0,0359$ ), ajustado para cross over.

### **Taxa de resposta (importante, 5)**

O tratamento com pembrolizumab proporcionou uma melhoria clinicamente significativa na taxa de resposta global por comparação com o braço de tratamento de quimioterapia na data de cutoff de 19 de fevereiro de 2021. A TRG de acordo com os critérios RECIST v1.1 por BICR foi de 45,1% (IC 95%: 37,1%, 53,3%) no braço de pembrolizumab vs. 33,1% (IC 95%: 25,8%, 41,1%) no braço de quimioterapia (endpoint exploratório).

### **Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade (crítica, 8)**

Um total de 21 doentes (14%) no grupo do pembrolizumab e 17 doentes (12%) no grupo da quimioterapia, descontinuaram tratamento devido a eventos adversos.

### **Taxa de eventos adversos graves (crítica, 7)**

Os eventos adversos de grau  $\geq 3$  ocorreram em 86 doentes (56%) no grupo de pembrolizumab comparativamente com 111 doentes (78%) no grupo da quimioterapia.

Os eventos adversos atribuídos ao tratamento, pelo investigador, ocorreram em 122 doentes (80%) no grupo do pembrolizumab comparativamente com 141 (99%) no grupo da quimioterapia.

### **Taxa de eventos adversos (importante, 6)**

Verificou-se uma taxa semelhante de eventos adversos em ambos os grupos. A ocorrência de eventos adversos aconteceu em 149 dos 153 doentes (97%) no grupo do pembrolizumab e em 142 dos 143 doentes (99%) no grupo da quimioterapia.

Os eventos adversos mais comuns foram neutropenia (0 vs 15%) e diarreia (6% vs 11%).

### **Mortalidade relacionada com o medicamento (crítica, 9)**

Eventos adversos de grau 5 ocorreram em 6 doentes (4%) no grupo do pembrolizumab e em 7 doentes (5%) no grupo da quimioterapia.

**Subpopulação 2 (Tratamento em primeira linha do cancro colorretal metastático com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou com deficiência de reparação por incompatibilidade mismatch (dMMR) em adultos, RAS mutado)**

No ensaio KEYNOTE-177, não se verificou benefício da SLP na subpopulação de doentes RAS mutados (n= 74 doentes).

## 7. Qualidade da evidência submetida

Classificou-se o risco de viés do ensaio analisado.

Tabela 13 - Avaliação do risco de viés dos ensaio KEYNOTE-177.

|             | Risco de viés        |                 |           |                              |                              |                                                                      |
|-------------|----------------------|-----------------|-----------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Estudos     | Geração de sequência | Alocação oculta | Ocultação | Dados de outcome incompletos | Reporte seletivo de outcomes | Outros                                                               |
| KEYNOTE-177 | Sim                  | Sim             | Não       | Sim                          | Sim                          | Status mutação RAS desconhecida em cerca de metade dos participantes |

Nota: ‘sim’ significa baixo risco de viés

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional do pembrolizumab na indicação “*tratamento em primeira linha de doentes com cancro colorretal metastático com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou com deficiência de reparação por incompatibilidade mismatch (dMMMR).*”

Considerou-se que a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao estudo KEYNOTE-177.

Este estudo é composto por doentes com cancro colorretal metastático com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou com deficiência de reparação por incompatibilidade mismatch (dMMMR), sendo que a população do estudo inclui em adulto RAS *wild-type* e mutados. O estado BRAF ou RAS *wild-type* foi encontrado em 81 doentes, 74 doentes apresentavam estado BRAF ou RAS mutado, e em 151 doentes este estado era desconhecido.

No estudo KEYNOTE-177, verificou-se superioridade relativamente à SLP no braço de pembrolizumab face a quimioterapia. Não se verificaram diferenças significativas em relação a sobrevida global ou perfil de segurança.

Salienta-se, contudo, que na subpopulação 2 (doentes RAS mutados), não se verificou benefício da SLP na subpopulação de doentes RAS mutados (n= 74 doentes), e o valor pontual de SLP favorece a quimioterapia, pelo que a incerteza nesta subpopulação é bastante superior à da subpopulação 1 (doentes RAS *wildtype*), em que se verificou um benefício compatível com o da população global.

## Conclusões

Foi analisado o benefício adicional do pembrolizumab na indicação *“tratamento em primeira linha de doentes com cancro colorretal metastático com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou com deficiência de reparação por incompatibilidade mismatch (dMMMR).”*

Considerou-se que a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao estudo KEYNOTE-177.

Este estudo é composto por doentes com cancro colorretal metastático com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou com deficiência de reparação por incompatibilidade mismatch (dMMR), sendo que a população do estudo inclui em adulto RAS *wild-type* e mutados. O estado BRAF ou RAS *wild-type* foi encontrado em 81 doentes, 74 doentes apresentavam estado BRAF ou RAS mutado, e em 151 doentes este estado era desconhecido.

No estudo KEYNOTE-177, verificou-se superioridade relativamente à SLP no braço de pembrolizumab face a quimioterapia. Não se verificaram diferenças significativas em relação a sobrevida global ou perfil de segurança. Conclui-se assim pela superioridade de pembrolizumab face a quimioterapia.

Salienta-se, contudo, que na subpopulação 2 (doentes RAS mutados), não se verificou benefício da SLP na subpopulação de doentes RAS mutados (n= 74 doentes), e o valor pontual de SLP favorece a quimioterapia, pelo que a incerteza nesta subpopulação é bastante superior à da subpopulação 1 (doentes RAS *wildtype*), em que se verificou um benefício compatível com o da população global.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

No estudo KEYNOTE-177, a SLP foi de 16,5 meses (IC 95%: 5,4 meses, 32,4 meses) no braço sob pembrolizumab face a 8,2 meses (IC 95%: 6,1 meses, 10,2 meses) no braço de quimioterapia (HR 0,60 IC 95% 0,45-0,80,  $p=0,0002$ ), na análise final de SLP (segunda análise interina).

A mediana do parâmetro SLP no braço de pembrolizumab foi de 16,5 meses (IC 95%: 5,4 meses, 32,4 meses) que compara com 8,2 meses (IC 95%: 6,1 meses, 10,2 meses) no braço de quimioterapia (HR 0,60 IC 95% 0,45-0,80,  $p=0,0002$ ).

Relativamente a segurança, um total de 21 doentes (14%) no grupo do pembrolizumab e 17 doentes (12%) no grupo da quimioterapia, descontinuaram tratamento devido a eventos adversos.

Os eventos adversos de grau  $\geq 3$  ocorreram em 86 doentes (56%) no grupo de pembrolizumab comparativamente com 111 doentes (78%) no grupo da quimioterapia.

Verificou-se uma taxa semelhante de eventos adversos em ambos os grupos. A ocorrência de eventos adversos aconteceu em 149 dos 153 doentes (97%) no grupo do pembrolizumab e em 142 dos 143 doentes (99%) no grupo da quimioterapia.

Os eventos adversos mais comuns foram neutropenia (0 vs 15%) e diarreia (6% vs 11%).

Eventos adversos de grau 5 ocorreram em 6 doentes (4%) no grupo do pembrolizumab e em 7 doentes (5%) no grupo da quimioterapia.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do pembrolizumab na indicação *“tratamento em primeira linha de doentes com cancro colorretal metastático com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou com deficiência de reparação por incompatibilidade mismatch (dMMMR).”*

Considerou-se que a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao estudo KEYNOTE-177.

Este estudo é composto por doentes com cancro colorretal metastático com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou com deficiência de reparação por incompatibilidade mismatch (dMMR), sendo que a população do estudo inclui em adulto RAS *wild-type* e mutados. O estado BRAF ou RAS *wild-type* foi encontrado em 81 doentes, 74 doentes apresentavam estado BRAF ou RAS mutado, e em 151 doentes este estado era desconhecido.

No estudo KEYNOTE-177, verificou-se superioridade relativamente à SLP no braço de pembrolizumab face a quimioterapia. Não se verificaram diferenças significativas em relação a sobrevida global ou perfil de segurança. Conclui-se assim por VTA não quantificável de pembrolizumab face a quimioterapia.

Salienta-se, contudo, que na subpopulação 2 (doentes RAS mutados), não se verificou benefício da SLP na subpopulação de doentes RAS mutados (n= 74 doentes), e o valor pontual de SLP favorece a quimioterapia, pelo que a incerteza nesta subpopulação é bastante superior à da subpopulação 1 (doentes RAS *wildtype*), em que se verificou um benefício compatível com o da população global.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

No estudo KEYNOTE-177, a SLP foi de 16,5 meses (IC 95%: 5,4 meses, 32,4 meses) no braço sob pembrolizumab face a 8,2 meses (IC 95%: 6,1 meses, 10,2 meses) no braço de quimioterapia (HR 0,60 IC 95% 0,45-0,80, p=0,0002), na análise final de SLP (segunda análise interina).

A mediana do parâmetro SLP no braço de pembrolizumab foi de 16,5 meses (IC 95%: 5,4 meses, 32,4 meses) que compara com 8,2 meses (IC 95%: 6,1 meses, 10,2 meses) no braço de quimioterapia (HR 0,60 IC 95% 0,45-0,80, p=0,0002).

Relativamente a segurança, um total de 21 doentes (14%) no grupo do pembrolizumab e 17 doentes (12%) no grupo da quimioterapia, descontinuaram tratamento devido a eventos adversos.

Os eventos adversos de grau  $\geq 3$  ocorreram em 86 doentes (56%) no grupo de pembrolizumab comparativamente com 111 doentes (78%) no grupo da quimioterapia.

Verificou-se uma taxa semelhante de eventos adversos em ambos os grupos. A ocorrência de eventos adversos aconteceu em 149 dos 153 doentes (97%) no grupo do pembrolizumab e em 142 dos 143 doentes (99%) no grupo da quimioterapia.

Os eventos adversos mais comuns foram neutropenia (0 vs 15%) e diarreia (6% vs 11%).

Eventos adversos de grau 5 ocorreram em 6 doentes (4%) no grupo do pembrolizumab e em 7 doentes (5%) no grupo da quimioterapia.

## 10. Avaliação económica

Foi realizada uma análise de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios da utilização do pembrolizumab no tratamento em primeira linha de doentes com cancro colorretal metastático com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou com deficiência de reparação por incompatibilidade *mismatch* (dMMR), na perspetiva do SNS.

Foi considerado o comparador a quimioterapia à escolha do investigador, nomeadamente mFOLFOX6 (oxaliplatina + leucovorina + 5-FU), FOLFIRI (irinotecano + leucovorina + 5-FU), mFOLFOX6 + cetuximab, FOLFIRI + cetuximab, mFOLFOX6 + bevacizumab, e FOLFIRI + bevacizumab.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada que incorpora três estádios de saúde: PFS, sobrevivência pós progressão (*post progression survival*, PPS) e morte. Foi considerado um horizonte temporal de 20 anos, considerando a idade mediana da população do ensaio (63 anos).

Os dados de eficácia foram retirados do KEYNOTE-177, ensaio clínico de fase III, aleatorizado, multicêntrico, sem ocultação, aberto, com dois braços de tratamento e controlado por comparador ativo. Os dados de qualidade de vida usados no modelo resultam da aplicação do questionário EuroQol – cinco dimensões, 3 níveis (EQ-5D-3L) - no ensaio clínico KEYNOTE-177, cujos resultados foram valorizados pelas preferências da população portuguesa.

Foram considerados os recursos seguintes: Custos de aquisição e administração de terapêutica; Custos associados à cirurgia com intenção curativa; Custos de aquisição e administração de terapêuticas

subsequentes; Custos de seguimento de doentes; Custos de fim de vida; Custos relacionados com efeitos adversos; Custos de testagem. Os recursos de seguimento dos doentes foram medidos com base num painel de peritos, através do método *chips and bins*. Os recursos foram valorizados com base em dados oficiais.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do pembrolizumab no tratamento em primeira linha de doentes com cancro colorretal metastático com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou com deficiência de reparação por incompatibilidade *mismatch* (dMMR).

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS

## 11. Conclusões

Face a quimioterapia, pembrolizumab apresentou valor terapêutico acrescentado no tratamento em primeira linha de doentes com cancro colorretal metastático com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou com deficiência de reparação por incompatibilidade *mismatch* (dMMR).

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto 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

T. André, K. -K. Shiu et al, Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer, N Eng J Med, 2020; 383:2207-18.

Clinical Study Report - Keynote – 177

Jeffrey W Clark, Axel Grothey, Systemic therapy for nonoperable metastatic colorectal cancer: Selecting the initial therapeutic approach; DEC 2020; UpToDate

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) NO TRATAMENTO EM PRIMEIRA LINHA DO CANCRO COLORRETAL METASTÁTICO COM INSTABILIDADE DE MICROSSATÉLITES ELEVADA (MSI-H) OU COM DEFICIÊNCIA MISMATCH REPAIR (dMMR) EM ADULTOS - Merck Sharp & Dohme, Lda Portugal, setembro de 2021