

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

KEYTRUDA (PEMBROLIZUMAB)

No tratamento de doentes com carcinoma do esófago metastático ou irressecável localmente avançado ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica HER-2 negativo, PD L1+, em combinação com quimioterapia

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 de doentes com carcinoma do esófago metastático ou irressecável localmente avançado ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica HER-2 negativo, PD L1+, em combinação com quimioterapia.

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 carcinoma do esófago metastático ou irressecável localmente avançado ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica HER-2 negativo, em adultos cujos tumores expressam PD L1 com um CPS ≥ 10 , em combinação com quimioterapia com base em platina e fluoropirimidina.

Face ao comparador quimioterapia, pembrolizumab em associação a quimioterapia mostrou indicação de superioridade não quantificável no tratamento de primeira linha de doentes com carcinoma do esófago metastático ou irressecável localmente avançado ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica HER-2 negativo, em adultos cujos tumores expressam PD L1 com um CPS ≥ 10 , em combinação com quimioterapia com base em platina e fluoropirimidina.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Keytruda (pembrolizumab), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios da sua utilização em associação a quimioterapia face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica (quimioterapia).

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução do preço.

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

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O cancro do esófago e da junção gastroesofágica tem demonstrado um aumento considerável de incidência ao longo das últimas décadas. A maioria dos doentes com este tipo de tumor possuem doença em estado avançado à altura do diagnóstico, refletindo o seu rápido crescimento e a grande capacidade de metastização.

O cancro do esófago é um dos mais letais em todo o mundo, sendo o 8º cancro mais comum em todo o mundo e representando a 6ª causa de morte por cancro. O risco ao longo da vida desta neoplasia é de 0,8 % para os homens e 0,3% para as mulheres. A idade média de diagnóstico é de 67 anos de idade.

O cancro do esófago apresenta uma alta taxa de incidência em países como a China, Japão, Singapura e Porto Rico.

Os indivíduos de etnia africana possuem uma maior incidência deste cancro comparativamente com outras etnias. As áreas de elevada prevalência incluem a Ásia, sul e este do continente africano e o norte de França.

Mais de 90% das neoplasias do esófago são adenocarcinomas ou carcinoma de células escamosas. Os restantes 10% são representados por outros carcinomas, melanomas, leiomiossarcomas, tumores carcinóides e linfomas.

Em Portugal, em 2018, de acordo com dados do RON, foram diagnosticados 463 casos em doentes do sexo masculino e 73 em doentes do sexo feminino.

O carcinoma pavimentoso, pavimento-celular, epidermóide, espinocelular ou escamoso, em que as células têm origem no epitélio estratificado, é mais frequente nas partes anatómicas cervical e torácica; o adenocarcinoma, tem origem nas células do epitélio de uma camada glandular da parte abdominal do esófago, junto ao estômago.

O mais frequente é o carcinoma pavimento-celular embora o adenocarcinoma tenha vindo a aumentar significativamente, principalmente em casos de esófago de *Barrett*, quando há crescimento anormal de células do tipo gástrico para dentro do esófago. Nas sociedades ocidentais o adenocarcinoma superou o carcinoma de células escamosas como o tipo histológico mais prevalente, facto principalmente relacionado com a elevada prevalência da doença de refluxo gastroesofágico, a qual é um importante fator de risco para o desenvolvimento de esófago de Barrett e, conseqüentemente, para o desenvolvimento de adenocarcinoma do esófago.

Importância social da doença:

A incidência de cancro do esófago aumenta com a idade, sendo que em média, o adenocarcinoma atinge preferencialmente a faixa etária dos 50 aos 60 anos, em média 10 anos mais cedo do que o carcinoma pavimento-celular.

No mundo ocidental, a incidência por sexo é também diferente entre os dois tipos de cancro do esófago, sendo que o carcinoma pavimento-celular é 3 a 4 vezes mais frequente no sexo masculino enquanto no adenocarcinoma a incidência é ainda mais destacada, sendo cerca de 6 a 8 vezes mais frequente nos homens.

Esta neoplasia está associada ao alto consumo de bebidas alcoólicas e de produtos derivados do tabaco (tabagismo). Outras condições que podem ser predisponentes para a maior incidência deste tumor são a tílose (hiperceratose nas palmas das mãos e na planta dos pés), a acalasia, o esófago de Barrett, lesões cáusticas no esôfago, síndrome de *Plummer-Vinson* (deficiência de ferro).

Para prevenir o cancro do esófago é importante a adoção de uma dieta rica em frutas e legumes, e evitar o consumo frequente de bebidas quentes, alimentos defumados, bebidas alcoólicas e produtos derivados do tabaco.

Estes dois tipos de cancro do esófago são diagnosticados e tratados de forma similar. O diagnóstico é feito através da endoscopia digestiva, de estudos citológicos e de métodos com colorações especiais (azul de toluidina e Lugol) para que seja possível se fazer o diagnóstico precoce. Na presença de disfagia para alimentos sólidos é necessária a realização de um estudo radiológico contrastado, e também de uma endoscopia com biópsia ou citologia para confirmação. A extensão da doença é muito importante em função do prognóstico, já que esta doença tem uma agressividade biológica por o esófago não ter serosa.

A grande maioria dos adenocarcinomas do esófago são encontrados no terço distal, com atingimento frequente da junção gastroesofágica e a principal queixa clínica que os doentes apresentam é disfagia progressiva.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

KEYTRUDA 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 anti-tumoral, através do bloqueio da ligação do PD-1 ao PD-L1 e PD-L2, que são expressos em células apresentadoras do antigénio e podem ser expressas por tumores ou outras células no microambiente tumoral.

Na doença ressecável, (estadio I-III ou IV-A após estadiamento clínico) o tratamento de eleição é a cirurgia com ressecção esofágica. Dependendo do estadiamento, o tratamento pode passar de ser apenas paliativo, com quimioterapia e/ou radioterapia.

Keytruda (Pembrolizumab)

No carcinoma avançado metastático e irressecável os esquemas de quimioterapia mais utilizados incluem cisplatina/carboplatina com 5-fluorouracilo, docetaxel/paclitaxel, irinotecano.

Na falência destes regimes a opção são os melhores cuidados de suporte.

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. 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 cancro do esófago foram 683 (taxa padronizada à idade: por 100.000 habitantes), o que representa cerca de 1,1% do número de novos casos de cancro no nosso país. O número estimado de mortes em Portugal foi de 588 casos, que representam 1,9% de todos os óbitos associados a doenças oncológicas (IARC, GLOBOCAN 2020).

Os doentes com cancro do esófago são geralmente diagnosticados em estadios avançados, sendo que aqueles que apresentam um diagnóstico de cancro do esófago e metástases à distância têm uma taxa de sobrevivência a 5 anos de cerca de 5%. Para o cancro do esófago, 17,5% são diagnosticados na fase local, no entanto verifica-se que uma elevada percentagem (39%) dos doentes, são diagnosticados apenas no estadios metastático.

O CCE é o subtipo de cancro do esófago mais comum, tendo uma taxa de incidência padronizada por idade de 5,2 casos por 100.000 habitantes e é responsável por cerca de 90% de todos os casos de cancro do esófago em todo o mundo (American Cancer Society 2017). A histologia escamosa é também a mais prevalente em Portugal (Wong et al. 2018).

Um estudo que pretendeu realizar a caracterização molecular dos subtipos de cancro do esófago, estimou que 41% dos doentes com CCE são PD-L1 positivos (Salem et al. 2018).

O adenocarcinoma é um cancro que tem origem nas células do epitélio de uma camada glandular da parte abdominal do esófago, junto ao estômago. Trata-se de um subtipo histológico mais raro, com uma taxa de incidência padronizada por idade de 0,7 casos por 100.000 habitantes e responsável por 10% de todos os cancros do esófago em todo o mundo.

No caso específico de Portugal, o nosso país parece estar em contracorrente face à região geográfica europeia em que se insere, uma vez que a sua distribuição histológica aponta para uma maior incidência de carcinoma de células escamosas (cerca de 70% dos novos casos) do que adenocarcinoma (cerca de 30% dos novos casos) (Wong et al. 2018).

Horizonte temporal

No estudo KEYNOTE-590, o acompanhamento mínimo (tempo desde a atribuição aleatória do último doente à data do *cut-off*) foi de 13 meses, pelo que se considera 12 meses como o intervalo mínimo para avaliação das consequências do medicamento, com uma análise de sensibilidade aos 2 e 4 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 carcinoma do esófago metastático ou irrissecável localmente avançado ou

adenocarcinoma da junção gastroesofágica HER-2 negativo, em adultos cujos tumores expressam PD L1 com um CPS \geq 10, em combinação com quimioterapia com base em platina e fluoropirimidina.”

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/sub-população	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
1	Tratamento em primeira linha de doentes com carcinoma do esófago metastático ou irressecável localmente avançado ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica HER-2 negativo, em adultos cujos tumores expressam PD L1 com um CPS \geq 10, em combinação com quimioterapia com base em platina e fluoropirimidina.	Pembrolizumab + quimioterapia com base em platina e fluoropirimidina	quimioterapia com base em platina e fluoropirimidina	Prática clínica nacional

Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	pembrolizumab - a dose recomendada é de 200 mg, por perfusão intravenosa, durante um período de 30 minutos a cada três semanas ou a cada 6 semanas. Os doentes devem ser tratados até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
	Medicamento comparador	cisplatina 75-100mg/m ² IV no dia 1 e a cada 3 semanas/carboplatina AUC 5 IV no dia 1 e a cada 3 semanas 5-FU 800 mg/m ² /dia perfusão IV contínua nos dias 1 e 5 cada 3 semanas docetaxel 75 mg/m ² administrado por via intravenosa durante pelo menos 60 minutos, a cada 3 semanas paclitaxel 100 mg/m ² administrado por via intravenosa durante pelo menos 60 minutos, a cada semana, durante 6 semanas seguido de uma pausa de 1 semana irinotecano 180 mg/m ² administrada uma vez de duas em duas semanas, sob a forma de uma perfusão intravenosa durante um período de 30 a 90 minutos
Outros elementos a	Medicamento em avaliação	Portaria n.º 234/2015 - Diário da República n.º 153/2015, Série I de 2015-08-07 pembrolizumab é administrado em hospital de dia exigindo deslocação à instituição hospitalar e não exige administração de pré-medicação.

considerar na comparação	Medicamento comparador	Portaria n.º 234/2015 - Diário da República n.º 153/2015, Série I de 2015-08-07 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*
Medidas de eficácia		
Sobrevivência global	9	Crítica
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítica
Medidas de Segurança		
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

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- **Estudo KEYNOTE-590^{13,14}:** ensaio clínico de fase 3, aleatorizado, duplamente cego e controlado por placebo, que avaliou a eficácia e segurança de pembrolizumab em associação a quimioterapia com quimioterapia isolada.

Estudos excluídos na avaliação:

- Nenhum.

Estudos incluídos na avaliação:

Estudo KEYNOTE-590 ^{13,14}

Desenho do estudo

Ensaio clínico de fase 3, aleatorizado e controlado, ensaio clínico de fase 3, aleatorizado, duplamente cego e controlado por placebo, que avaliou a eficácia e segurança de pembrolizumab em combinação com 5-FU e cisplatina no tratamento de doentes com carcinoma do esófago irresecável ou metastático ou adenocarcinoma da JGE avançado ou metastático Siewert tipo I.

O estudo foi conduzido em 168 centros de 26 países, com data de conclusão prevista para maio de 2023. São apresentados os resultados com base na análise interina com data de *cutoff* de 2 de julho de 2020.

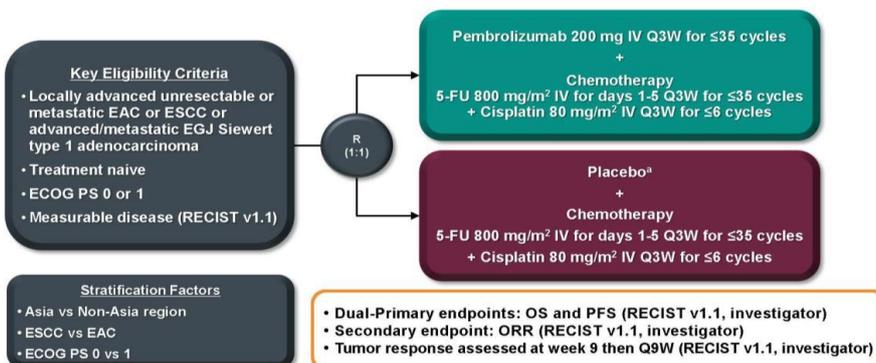


Figura 1 - Desenho do estudo (fonte: referência 14).

Critérios de inclusão e exclusão

Os principais critérios de inclusão são os seguintes:

Tabela 9: Critérios de elegibilidade do estudo KEYNOTE-590

Principais critérios de inclusão
<ul style="list-style-type: none">• Idade \geq 18 anos• PS ECOG 0 ou 1• Diagnóstico histológico ou citológico de carcinoma de células escamosas do esôfago ou adenocarcinoma metastático ou irresssecável localmente avançado ou adenocarcinoma da JGE avançado/metastático Siewert tipo 1 (definido como adenocarcinomas da porção inferior do esôfago com um centro localizado entre 1 a 5 cm da JGE anatômica)• Doença mensurável de acordo com os critérios RECIST v1.1 tal como determinado pela avaliação do investigador ou da radiologia;• Disposto a fornecer uma amostra para análise de biomarcador PD-L1 a partir de tecido recém-obtido e/ou de arquivo;• Demonstração de função orgânica e hematológica adequadas.
Principais critérios de exclusão
<ul style="list-style-type: none">• Diagnóstico de carcinoma do esôfago localmente avançado ressecável ou potencialmente curável com radioterapia (conforme determinado pelo investigador local);• Acesso a terapêutica prévia para carcinoma do esôfago avançado ou metastático ou adenocarcinoma da JGE avançado ou metastático Siewert tipo 1;• Doença adicional que tenha progredido ou requerido terapêutica ativa;• Presença de metástases no sistema nervoso central e/ou carcinomatose meníngea. Doentes com metástases cerebrais previamente tratadas e radiologicamente estáveis podem ser elegíveis se cumprirem critérios específicos;• Doença autoimune ativa que tenha requerido terapêutica nos dois últimos anos;

- Diagnóstico de imunodeficiência ou medicação com terapêutica esteróide sistémica crónica ou administração de qualquer outra forma de terapêutica imunossupressora nos 7 dias anteriores à administração do fármaco em estudo ou ainda história de transplante de órgãos, incluindo transplante alogénico de células estaminais;
- História conhecida ou qualquer evidência de pneumonite infecciosa que necessitou de terapêutica com esteróides;
- Infecção ativa com necessidade de terapêutica sistémica;
- Recebeu terapêutica prévia com agente anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-PD-L2 ou um agente dirigido a outro recetor de célula T co-inibidor ou que participou num ensaio clínico anterior de pembrolizumab.

Fonte: CSR 2020

Aleatorização e ocultação

Os doentes foram aleatorizados numa razão 1:1 para tratamento com pembrolizumab e quimioterapia ou para quimioterapia isolada, com estratificação de acordo com a região geográfica (Ásia vs. Não Ásia), histologia (carcinoma de células escamosas esofágico vs. adenocarcinoma) e status ECOG (0 vs. 1).

A aleatorização foi realizada através de um sistema interativo de resposta (IVRS) ou sistema integrado de resposta Web. A sequência de alocação foi gerada pelo titular de AIM. Não é claro se a alocação foi ocultada.

Os doentes, clínicos envolvidos no estudo e avaliadores de resultados estavam ocultados em relação aos braços de tratamento.

Procedimentos

O ensaio clínico KEYNOTE-590 incluiu 749 doentes. O período de inclusão foi dividido em dois, coorte global (n=711) e estudo de extensão da China (n=38). Estes dois períodos foram aglutinados na análise primária do estudo e referidos como a população global do estudo (n=749).

A intervenção consistia na administração de pembrolizumab 200 mg IV Q3W, cisplatina 80 mg/m² IV Q3W e 5-FU 800 mg/m²/dia infusão IV contínua nos dias 1 e 5 Q3W (total de 4.000 mg/m² por ciclo de 3 semanas), por comparação com solução salina como placebo IV Q3W, cisplatina 80 mg/m² IV Q3W e 5-FU 800 mg/m²/dia infusão IV contínua nos dias 1 e 5 Q3W (total de 4.000 mg/m² por ciclo de 3 semanas).

O tratamento era continuado até progressão da doença, toxicidade inaceitável, morbidade, decisão do doente ou do clínico em suspender, falta de compliance, resposta completa, descontinuação por razões administrativas ou término de 35 ciclos de tratamento.

Não era permitido *cross-over* entre braços de tratamento.

Outcomes

Os *endpoints* co-primários do estudo foram a sobrevida global (OS), em doentes com 1) carcinoma de células escamosas e expressão de PLD1 e CPS de 10 ou mais; 2) carcinoma esofágico no global; 3) PD-L1 de 10 ou mais em todos os doentes aleatorizados; e sobrevida livre de progressão (PFS) em doentes com: 1) carcinoma de células escamosas; 2) PD-L1 de 10 ou mais; 3) em todos os doentes aleatorizados.

Os *endpoints* secundários foram a taxa de resposta objetiva (ORR), a duração objetiva da resposta (DOR), segurança, tolerabilidade e qualidade de vida.

Análise estatística

Keytruda (Pembrolizumab)

As análises de eficácia foram conduzidas usando a população ITT (todos os doentes aleatorizados). Os dados analisados para esta avaliação dizem respeito à subpopulação com expressão tumoral de PD-L1 com CPS ≥ 10 .

As hipóteses para os parâmetros primários de eficácia, OS e PFS, foram avaliadas comparando os dois tratamentos através de um teste *log-rank* estratificado. O *Hazard Ratio* (HR) foi calculado através de um modelo de regressão estratificado de *Cox*. As taxas livres de eventos ao longo do tempo foram calculadas dentro de cada braço de tratamento usando o método não paramétrico *Kaplan-Meier* (KM). A hipótese para ORR foi avaliada usando um método estratificado de *Miettinen* e *Nurminen* com ponderadores para o tamanho da amostra.

A DOR foi resumida descritivamente usando o método não paramétrico de KM. Foram aplicados fatores de estratificação (região geográfica, histologia e PS ECOG) ao teste de *log-rank* estratificado e ao modelo de *Cox* estratificado.

Para avaliar os efeitos do tratamento sobre os resultados de qualidade de vida, foi utilizado um modelo de análise de dados longitudinais restritos.

Os parâmetros de segurança foram analisados usando estatísticas descritivas.

O estudo usou o método gráfico de *Maurer* e *Bretz* para controlo de multiplicidade para as diversas hipóteses, bem como para as análises interinas.

Foi planeada uma análise interina e uma análise final. A análise interina foi planeada ocorrer após pelo menos 13 meses de *follow-up* que se seguiram ao término do recrutamento (35 meses) e após 460 eventos PFS e 391 eventos OS em doentes com CCE.

O comité independente de monitorização de dados confirmou que o estudo cumpria os endpoints de eficácia e segurança após rever a análise interina realizada por um estatístico não ocultado.

O protocolo pré-especificava 7 hipóteses primárias e uma hipótese secundária:

- superioridade do pembrolizumab + quimioterapia vs. quimioterapia + placebo para superioridade em termos de sobrevida global em doentes com carcinoma de células escamosas, com expressão de PLD1 e CPS de 10 ou mais; e carcinoma esofágico no global; e sobrevida livre de progressão (3 hipóteses testadas em paralelo);
- superioridade do pembrolizumab + quimioterapia vs. quimioterapia + placebo para superioridade em termos de sobrevida global em doentes com carcinoma de células escamosas, em doentes com expressão de PLD1 e CPS de 10 ou mais e em todos os doentes aleatorizados (3 hipóteses testadas hierarquicamente de acordo com estratégias de ajuste para multiplicidade);
- superioridade do pembrolizumab + quimioterapia vs. quimioterapia + placebo para superioridade em termos de taxa de reposta em todos os doentes por avaliação do investigador (hipótese secundária).

As análises estatísticas foram realizadas no software SAS versão 9.4.

Resultados

Foram aleatorizados 749 doentes, num rácio de 1:1 para tratamento com pembrolizumab + quimioterapia (cisplatina 80 mg/m² IV Q3W e 5-FU 800 mg/m²/dia infusão IV contínua nos dias 1 e 5 Q3W) ou quimioterapia + placebo.

548 (73%) dos doentes tinham carcinoma de células escamosas esofágico (286 [52%] dos quais tinham PD-L1 CPS de 10 ou mais) e 201 (27%) tinham adenocarcinoma (91 [12%] tinham adenocarcinoma de Siewert tipo I da junção gastroesofágica). 383 (51%) tinham PD-L1 de 10 ou mais.

Keytruda (Pembrolizumab)

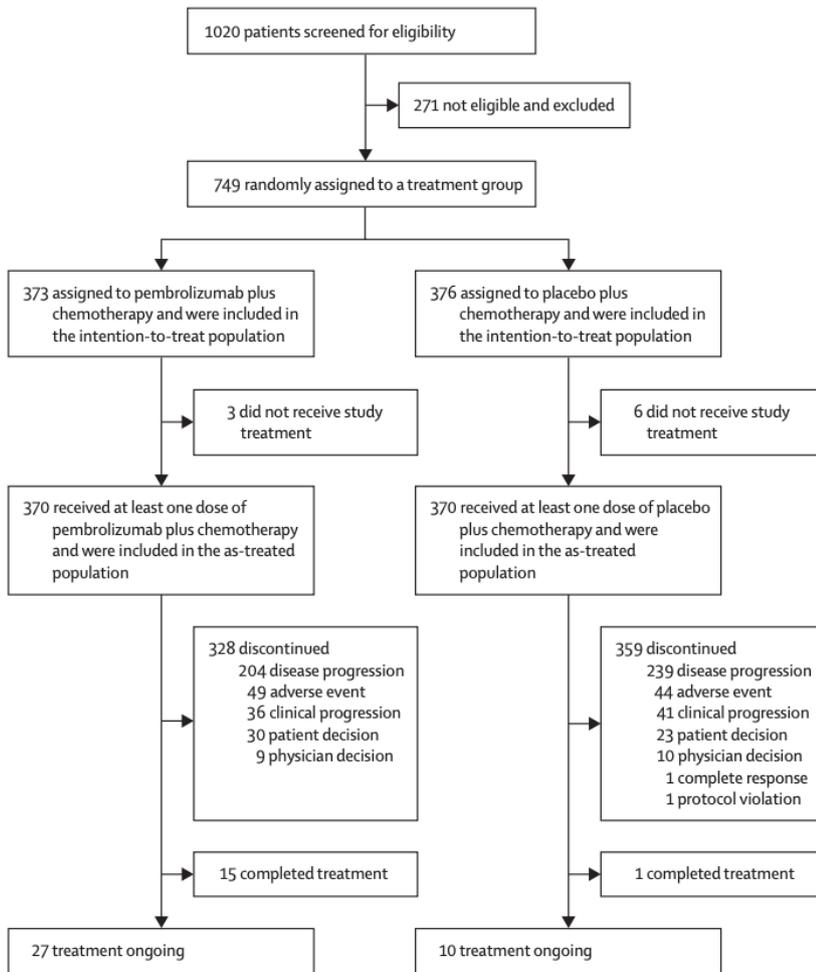


Figura 2 - Fluxograma dos participantes (fonte: referência 14).

Características basais

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

Tabela 1 - Características basais dos participantes (fonte: referência 13).

Table 10-5
Subject Characteristics
(ITT Population)

	Pembrolizumab + SOC		SOC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	373		376		749	
Gender						
Male	306	(82.0)	319	(84.8)	625	(83.4)
Female	67	(18.0)	57	(15.2)	124	(16.6)
Age (Years)						
< 65	201	(53.9)	226	(60.1)	427	(57.0)
≥ 65	172	(46.1)	150	(39.9)	322	(43.0)
Mean	62.8		62.0		62.4	
SD	9.8		9.2		9.5	
Median	64.0		62.0		63.0	
Range	28 to 94		27 to 89		27 to 94	
Race						
American Indian Or Alaska Native	9	(2.4)	12	(3.2)	21	(2.8)
Asian	201	(53.9)	199	(52.9)	400	(53.4)
Black Or African American	5	(1.3)	2	(0.5)	7	(0.9)
Multiple	5	(1.3)	9	(2.4)	14	(1.9)
American Indian Or Alaska Native, White	3	(0.8)	6	(1.6)	9	(1.2)
Black Or African American, White	2	(0.5)	3	(0.8)	5	(0.7)
White	139	(37.3)	139	(37.0)	278	(37.1)
Missing	14	(3.8)	15	(4.0)	29	(3.9)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	42	(11.3)	57	(15.2)	99	(13.2)
Not Hispanic Or Latino	315	(84.5)	296	(78.7)	611	(81.6)
Not Reported	2	(0.5)	1	(0.3)	3	(0.4)
Unknown	12	(3.2)	20	(5.3)	32	(4.3)
Missing	2	(0.5)	2	(0.5)	4	(0.5)
Region						
Asia	196	(52.5)	197	(52.4)	393	(52.5)
Rest of World	177	(47.5)	179	(47.6)	356	(47.5)
Primary Diagnosis						

Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus	274	(73.5)	274	(72.9)	548	(73.2)
Adenocarcinoma of the Esophagus	58	(15.5)	52	(13.8)	110	(14.7)
Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction, Siewert Type I	41	(11.0)	50	(13.3)	91	(12.1)
Metastatic Staging						
M0	29	(7.8)	37	(9.8)	66	(8.8)
M1	344	(92.2)	339	(90.2)	683	(91.2)
Brain Metastasis						
Yes	1	(0.3)	2	(0.5)	3	(0.4)
No	372	(99.7)	374	(99.5)	746	(99.6)
Current Disease Stage						
IB	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
IIB	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
III	4	(1.1)	6	(1.6)	10	(1.3)
IIIA	4	(1.1)	5	(1.3)	9	(1.2)
IIIB	8	(2.1)	12	(3.2)	20	(2.7)
IIIC	12	(3.2)	13	(3.5)	25	(3.3)
IV	268	(71.8)	289	(76.9)	557	(74.4)
IVA	9	(2.4)	7	(1.9)	16	(2.1)
IVB	65	(17.4)	41	(10.9)	106	(14.2)
IVC	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
IVE	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
ECOG Performance Scale						
0	149	(39.9)	150	(39.9)	299	(39.9)
1	223	(59.8)	225	(59.8)	448	(59.8)
2	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
Histology						
Adenocarcinoma	99	(26.5)	102	(27.1)	201	(26.8)
Squamous Cell Carcinoma	274	(73.5)	274	(72.9)	548	(73.2)
Disease Status						
Metastatic	344	(92.2)	339	(90.2)	683	(91.2)

**Subject Characteristics
(ITT Population)**

	Pembrolizumab + SOC		SOC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Unresectable - Locally Advanced	29	(7.8)	37	(9.8)	66	(8.8)
PD-L1 Status						
CPS ≥ 10	186	(49.9)	197	(52.4)	383	(51.1)
CPS < 10	175	(46.9)	172	(45.7)	347	(46.3)
Not evaluable	6	(1.6)	6	(1.6)	12	(1.6)
Missing	6	(1.6)	1	(0.3)	7	(0.9)
Database Cutoff Date: 02JUL2020						

Source: [P590V01MK3475: adam-adsl]

Eficácia

Os *endpoints* co-primários do estudo foram a sobrevida global (OS), em doentes com 1) carcinoma de células escamosas e expressão de PLD1 e CPS de 10 ou mais; 2) carcinoma esofágico no global; 3) PD-L1 de 10 ou mais em todos os doentes aleatorizados; e sobrevida livre de progressão (PFS) em doentes com: 1) carcinoma de células escamosas; 2) PD-L1 de 10 ou mais; 3) em todos os doentes aleatorizados.

Sobrevivência global (OS)

Na data de *cutoff* de 2 de julho de 2020, na subpopulação de doentes PD-L1 com CPS ≥10 (N = 383, 51,1%), pembrolizumab em associação com quimioterapia obteve uma melhoria clinicamente e estatisticamente significativa na OS em comparação com quimioterapia, HR de 0,62 (IC 95%: 0,49, 0,78; p <0,0001, menor do que o limite do valor p de 0,01414 para significância estatística) favorecendo o braço de pembrolizumab/quimioterapia por comparação com o braço de quimioterapia (representando uma redução de 38% no risco de morte).

Tabela 2 - Resultados de OS (fonte: referência 13).

Table 14.2-12
Analysis of Overall Survival
(Subjects with PD-L1 CPS \geq 10, ITT Population)

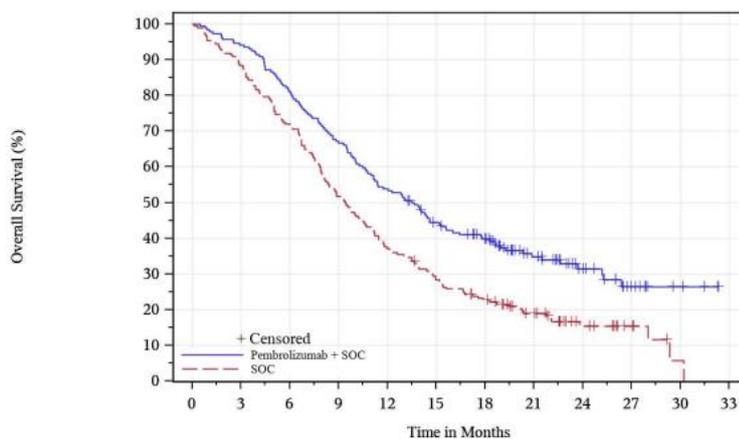
Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months	Median OS [†] (Months) (95% CI)	OS Rate at Month 12 in % [‡] (95% CI)
Pembrolizumab + SOC	186	124 (66.7)	2594.2	4.8	13.5 (11.1, 15.6)	53.8 (46.3, 60.6)
SOC	197	165 (83.8)	2201.1	7.5	9.4 (8.0, 10.7)	37.1 (30.3, 43.8)
Pairwise Comparisons					Hazard Ratio[‡] (95% CI)[‡]	p-Value
Pembrolizumab + SOC vs. SOC					0.62 (0.49, 0.78)	<0.0001 [§]

[†] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[‡] Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by geographic region (Asia versus Rest of the World) and tumor histology (Adenocarcinoma versus Squamous Cell Carcinoma).
[§] One-sided p-value based on log-rank test stratified by geographic region (Asia versus Rest of the World) and tumor histology (Adenocarcinoma versus Squamous Cell Carcinoma).
 Database Cutoff Date: 02JUL2020.

Source: [P590V01MK3475: adam-adsl; adtte]

A OS mediana foi de 13,5 meses para o braço de pembrolizumab/quimioterapia e de 9,4 meses para o braço de quimioterapia.

Figure 14.2-8
Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival
(Subjects with PD-L1 CPS \geq 10, ITT Population)



Number of Subjects at Risk

Pembrolizumab + SOC	186	175	151	125	100	79	66	40	23	10	4	0
SOC	197	174	142	102	73	55	42	28	13	6	1	0

Database Cutoff Date: 02JUL2020
Source: [P590V01MK3475: adam-adsl; adtte]

Figura 3 - Kaplan-Meier de OS (fonte: referência 13).

Com base no cálculo KM, a taxa de OS foi superior no braço de pembrolizumab/quimioterapia por comparação com o braço de quimioterapia, com uma taxa de OS a 12 meses de 53,8% vs. 37,1%, respectivamente, e uma taxa de OS a 24 meses de 31,4% vs. 15,4%, respectivamente.

Tabela 3 - Resultados de OS (fonte: referência 13).

Table 14.2-13
Overall Survival Rate
(Subjects with PD-L1 CPS ≥ 10, ITT Population)

	Pembrolizumab + SOC (N=186)	SOC (N=197)
OS rate at 3 Months in (95% CI) [†]	94.1 (89.6, 96.7)	88.3 (83.0, 92.1)
OS rate at 6 Months in (95% CI) [†]	81.2 (74.8, 86.1)	72.1 (65.3, 77.8)
OS rate at 9 Months in (95% CI) [†]	67.2 (60.0, 73.4)	51.8 (44.6, 58.5)
OS rate at 12 Months in (95% CI) [†]	53.8 (46.3, 60.6)	37.1 (30.3, 43.8)
OS rate at 18 Months in (95% CI) [†]	39.8 (32.7, 46.8)	22.6 (17.0, 28.7)
OS rate at 24 Months in (95% CI) [†]	31.4 (24.2, 38.9)	15.4 (10.3, 21.4)

[†] From the product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
Database Cutoff Date: 02JUL2020

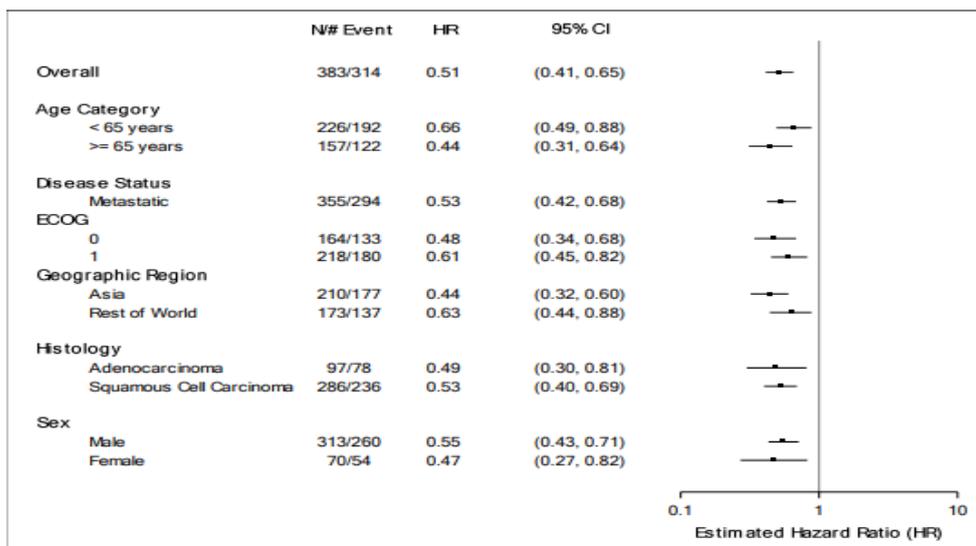
Source: [P590V01MK3475: adam-ads1; adtte]

Sobrevivência livre de progressão (PFS)

Análise dos principais subgrupos da subpopulação PD-L1 com CPS ≥10:

Tabela 4 - Análise de subgrupos de PFS (fonte: referência 13)

Figure 14.2-26
Forest Plot of PFS Hazard Ratio by Subgroup Factor
Based on Investigator Assessment per RECIST 1.1 (Primary Censoring Rule)
(Subjects with PD-L1 CPS ≥ 10, ITT Population)



Database Cutoff Date: 02JUL2020
Source: [P590V01MK3475: adam-ads1; adtte]

Keytruda (Pembrolizumab)

Na data de *cutoff* de 2 de julho de 2020, o HR para PFS foi de 0,51 (IC 95%: 0,41; 0,65; p <0,0001), inferior ao limite de cruzamento do valor p de 0,02477 para significância estatística) a favor do braço de pembrolizumab/quimioterapia vs. o braço de quimioterapia. A PFS mediana foi de 7,5 meses no braço de pembrolizumab/quimioterapia e de 5,5 meses no braço de quimioterapia.

Tabela 5 – Resultados de PFS (fonte: referência 13).

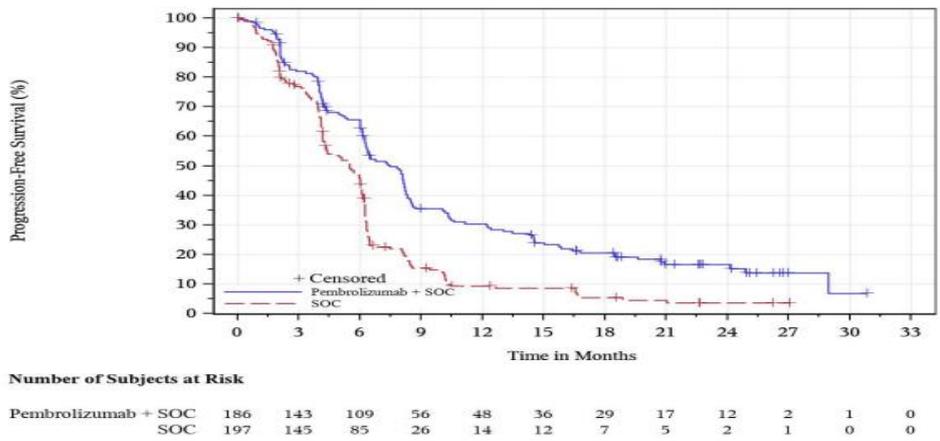
Table 11-11
Analysis of Progression-Free Survival Based on Investigator Assessment per RECIST 1.1
(Primary Censoring Rule)
(Subjects with PD-L1 CPS \geq 10, ITT Population)

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/100 Person-Months	Median PFS [†] (Months) (95% CI)	PFS Rate at Month 6 in % [†] (95% CI)
Pembrolizumab + SOC	186	140 (75.3)	1618.4	8.7	7.5 (6.2, 8.2)	65.6 (58.0, 72.1)
SOC	197	174 (88.3)	1125.6	15.5	5.5 (4.3, 6.0)	45.9 (38.6, 52.8)
Pairwise Comparisons					Hazard Ratio[‡] (95% CI)[‡]	p-Value
Pembrolizumab + SOC vs. SOC					0.51 (0.41, 0.65)	<0.0001 [§]
[†] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. [‡] Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by geographic region (Asia versus Rest of the World) and tumor histology (Adenocarcinoma versus Squamous Cell Carcinoma). [§] One-sided p-value based on log-rank test stratified by geographic region (Asia versus Rest of the World) and tumor histology (Adenocarcinoma versus Squamous Cell Carcinoma). Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first. Database Cutoff Date: 02JUL2020.						

Source: [P590V01MK3475: adam-adsl; adtte]

Com base na estimativa KM, a taxa de PFS a 12 meses no braço de pembrolizumab/quimioterapia *versus* o braço de quimioterapia, foi de 30,3% vs. 9,2% e a 18 meses foi de 20,6% vs. 5,5%. O benefício de PFS de pembrolizumab em combinação com quimioterapia comparativamente com quimioterapia foi observado em todos os subgrupos.

Figure 14.2-25
Kaplan-Meier Estimates of Progression-Free Survival Based on Investigator Assessment per RECIST 1.1 (Primary Censoring Rule) (Subjects with PD-L1 CPS \geq 10, ITT Population)



Database Cutoff Date: 02JUL2020
Source: [P590V01MK3475: adam-adsl; adtte]

Figura 4 – Kaplan-Meier de PFS (fonte: referência 13).

Tabela 6 – Resultados de PFS (fonte: referência 13).

Table 14.2-37
Summary of PFS Rate Over Time Based on Investigator Assessment per RECIST 1.1 (Subjects with PD-L1 CPS \geq 10, ITT Population)

	Pembrolizumab + SOC (N=186)	SOC (N=197)
PFS rate at 3 Months in (95% CI) [†]	81.9 (75.4, 86.9)	76.8 (70.2, 82.1)
PFS rate at 6 Months in (95% CI) [†]	65.6 (58.0, 72.1)	45.9 (38.6, 52.8)
PFS rate at 9 Months in (95% CI) [†]	35.4 (28.2, 42.7)	15.4 (10.5, 21.1)
PFS rate at 12 Months in (95% CI) [†]	30.3 (23.5, 37.5)	9.2 (5.5, 14.2)
PFS rate at 15 Months in (95% CI) [†]	24.0 (17.7, 30.8)	8.5 (4.9, 13.4)
PFS rate at 18 Months in (95% CI) [†]	20.6 (14.7, 27.2)	5.4 (2.6, 9.9)

[†] From the product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
Database Cutoff Date: 02JUL2020

Source: [P590V01MK3475: adam-adsl; adtte]

Taxa de resposta objetiva (ORR)

À data de *cutoff* (2 de julho de 2020), os resultados de ORR na subpopulação com expressão tumoral PD-L1 com CPS \geq 10 (n=383), a ORR confirmada (resposta completa + resposta parcial) foi superior no braço de pembrolizumab/quimioterapia em comparação com o braço de quimioterapia. A ORR foi de 51,2% para pembrolizumab/quimioterapia e 26,9% para quimioterapia, uma diferença clínica e estatisticamente significativa de 24% (p <0,0001).

Tabela 7 - Resultados de ORR (fonte: referência 13).

Table 14.2-58
Analysis of Objective Response with Confirmation Based on Investigator Assessment per RECIST 1.1
(Subjects with PD-L1 CPS \geq 10, ITT Population)

Treatment	N	Number of Objective Responses	Objective Response Rate (%) (95% CI)	Difference in % Pembrolizumab + SOC vs. SOC	
				Estimate (95% CI) [†]	p-Value ^{††}
Pembrolizumab + SOC	186	95	51.1 (43.7, 58.5)	24.0 (14.3, 33.2)	<0.0001
SOC	197	53	26.9 (20.8, 33.7)		

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by geographic region (Asia versus Rest of the World) and tumor histology (Adenocarcinoma versus Squamous Cell Carcinoma).
^{††} One-sided p-value for testing. H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % > 0.
Responses are based on Investigator Assessment per RECIST 1.1 with confirmation.
Database Cutoff Date: 02JUL2020

Source: [P590V01MK3475: adam-adsl; adrs]

O número de doentes com resposta completa confirmada foi maior no braço de pembrolizumab/quimioterapia por comparação com o braço de quimioterapia: 5,9% vs. 2,5%, respetivamente.

Tabela 8 - Resultados de BOR (fonte: referência 13).

Table 14.2-59
Summary of Best Overall Response Based on Investigator Assessment per RECIST 1.1 with Confirmation
(Subjects with PD-L1 CPS \geq 10, ITT Population)

	Pembrolizumab + SOC		SOC	
	n	%	n	%
Number of Subjects in Population	186		197	
Complete Response (CR)	11	5.9	5	2.5
Partial Response (PR)	84	45.2	48	24.4
Best Overall Response (CR+PR)	95	51.1	53	26.9
Stable Disease (SD)	55	29.6	98	49.7
Disease Control (CR + PR + SD)	150	80.6	151	76.6
Progressive Disease (PD)	21	11.3	27	13.7
Not Evaluable (NE)	3	1.6	1	0.5
No Assessment	12	6.5	18	9.1

Responses are based on Investigator Assessment best assessment across timepoints, with confirmation.
NE: post-baseline assessment(s) available however not being evaluable (i.e., all post-baseline assessment(s) being NOT EVALUABLE or CR/PR/SD < 6 weeks from randomization).
No Assessment: no post-baseline assessment available for response evaluation.
Database Cutoff Date: 02JUL2020

Source: [P590V01MK3475: adam-adsl; adrs]

O número de doentes com resposta parcial também foi maior no braço de pembrolizumab/quimioterapia por comparação com o braço de quimioterapia: 84 (45,2%) e 48 (24,4%), respetivamente.

Duração objetiva de resposta (DOR)

Na subpopulação de doentes com expressão tumoral PD-L1 com CPS ≥ 10 , a DOR mediana foi de 10,4 meses (1,9+ meses a 28,9+ meses) no braço de pembrolizumab/quimioterapia e 5,6 meses (1,5+ meses a 25,0+ meses) no braço de quimioterapia.

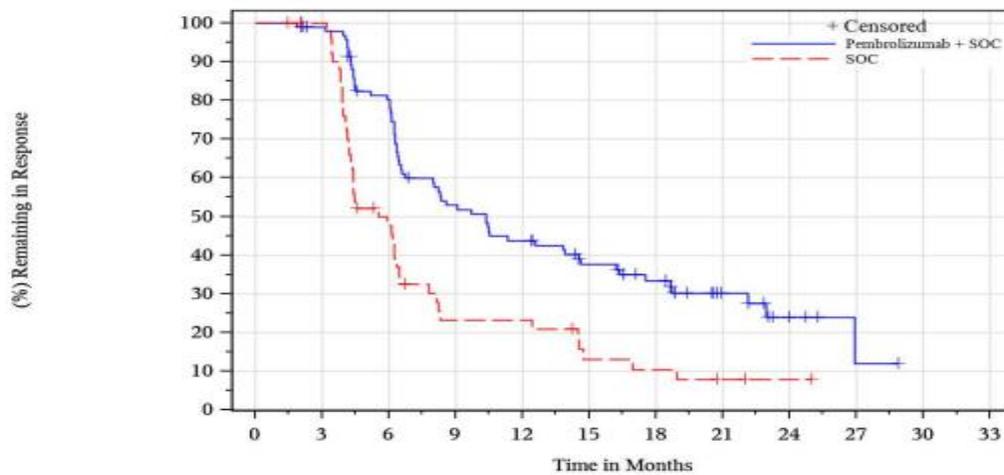
Tabela 9 - Resultados de DDR (fonte: referência 13).

Table 14.2-74
Summary of Time to Response and Duration of Response
Based on Investigator Assessment per RECIST 1.1 in Subjects with Confirmed Response
(Subjects with PD-L1 CPS ≥ 10 , ITT Population)

	Pembrolizumab + SOC (N=186)	SOC (N=197)
Number of subjects with response [†]	95	53
Time to Response[‡] (months)		
Mean (SD)	2.3 (1.0)	2.3 (0.6)
Median (Range)	2.1 (1.4-8.3)	2.1 (1.3-4.3)
Response Duration[‡] (months)		
Median (Range)	10.4 (1.9 - 28.9+)	5.6 (1.5+ - 25.0+)
Number (%) of Subjects with Extended Response Duration:		
≥ 3 months	91 (98.9)	50 (100.0)
≥ 6 months	71 (80.2)	22 (47.7)
≥ 9 months	46 (52.9)	10 (23.2)
≥ 12 months	38 (43.7)	10 (23.2)
≥ 18 months	22 (33.4)	4 (10.4)
≥ 24 months	4 (24.0)	1 (7.8)
[†] Includes subjects with confirmed complete response or partial response.		
[‡] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.		
"+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment.		
Database Cutoff Date: 02JUL2020		

Source: [P590V01MK3475: adam-adsl; adtte]

Figure 14.2-43
Kaplan-Meier Estimates of Duration of Response in Subjects with Confirmed Response Based on Investigator Assessment per RECIST 1.1 (Subjects with PD-L1 CPS \geq 10, ITT Population)



Number of subjects at risk

Pembrolizumab + SOC	95	91	71	46	38	29	22	11	4	1	0	0
SOC	53	50	22	10	10	5	4	2	1	0	0	0

Database Cutoff Date: 02JUL2020
Source: [P590V01MK3475: adam-adsl: adtte]

Figura 5 - Kaplan-Meier de DDR (fonte: referência 13).

Qualidade de vida

Os *outcomes* reportados pelos doentes (PRO), foram analisados para a população FAS, que consiste nos doentes participantes no ensaio clínico que receberam pelo menos uma dose da medicação em estudo e que completaram pelo menos uma avaliação de PRO.

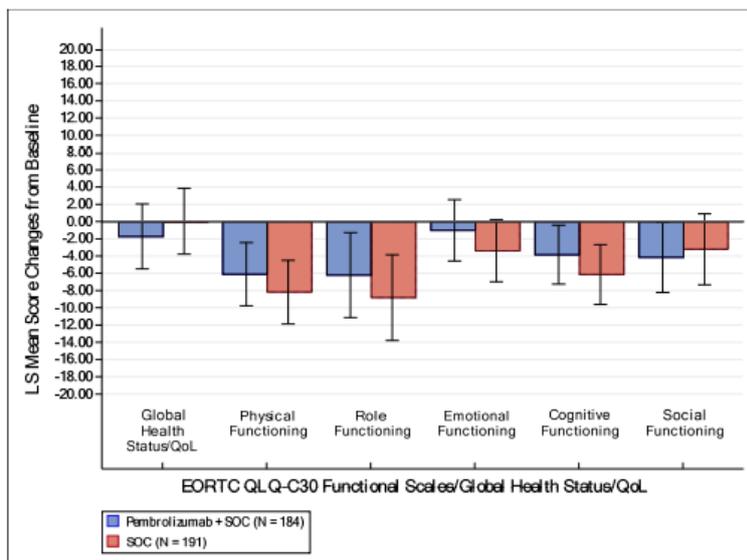
Para o *score* estado de saúde global/QV e para todas as escalas funcionais, uma diferença de 10 pontos ou mais é considerada como clinicamente significativa, ao interpretar os resultados de ensaios clínicos aleatorizados em que é aplicado o questionário EORTC QLQ-C30.

O tempo até deterioração no estado de saúde global do EORTC QLQ-C30 e os três *scores* de sintomas pré-especificadas relacionados com a doença do EORTC QLQ-OES18, foram analisados usando os mesmos métodos usados para o parâmetro primário, PFS (modelo Cox estratificado e gráfico KM). A

taxa de melhoria para esses parâmetros foi analisada usando o mesmo método usado para ORR (ou seja, método estratificado de *Miettinen e Nurminen*).

Na subpopulação FAS cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 10 , a *compliance* e taxa de conclusão do EORTC QLQ-C30 no nível basal foi de 97,3 e 96,4%, para o braço de pembrolizumab/quimioterapia e para o braço de quimioterapia. A *compliance* na semana 18 para o braço de pembrolizumab/quimioterapia foi de 90,8% e no braço de quimioterapia de 90,5%. No que respeita à taxa de conclusão, esta foi de 59,2% para o braço de pembrolizumab/quimioterapia e 54,7% para o braço de quimioterapia

Figure 14.2-60
LS Mean Change from Baseline to Week 18 and 95% CI in EORTC QLQ-C30 Functional Scales/Global Health Status/QoL by Treatment Group (Subjects with PD-L1 CPS ≥ 10 , FAS Population)



* For global health status/quality of life score and all functional scales, a higher score denotes better HRQoL or function. For symptoms scales, a higher score denotes worse symptoms. N is the number of subjects in the analysis population in each treatment group.
Database Cutoff Date: 02JUL2020
Source: [P590V01MK3475: adam-adsl; adpro]

Figura 6 - Resultados de qualidade de vida (fonte: referência 13).

A variação média verificada desde a *baseline* até à semana 18 no score estadios de saúde global/ QV diferiu entre o braço de pembrolizumab/quimioterapia (média dos MQ = -1,73 pontos; IC 95%: -5,50; 2,04) e o braço de quimioterapia (média dos MQ = 0,04 pontos; IC 95%: - 3,77; 3,85). A diferença na média dos MQ na semana 18 foi de 0,10 pontos (IC 95%: -3,40, 3,20). A variação média em relação ao

basal no estágio de saúde global/QV permaneceu estável ao longo do tempo em ambos os braços de tratamento.

Tabela 10 - Resultados de qualidade de vida (fonte: referência 13).

Table 14.2-100
Analysis of Change from Baseline in EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL to Week 18
(Subjects with PD-L1 CPS ≥ 10, FAS Population)

Treatment	Baseline		Week 18		Change from Baseline to Week 18		
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	LS Mean (95% CI) ¹	
Pembrolizumab + SOC	179	64.57 (21.16)	109	64.76 (21.30)	184	-1.73 (-5.50, 2.04)	
SOC	185	65.23 (19.16)	105	67.38 (18.20)	191	0.04 (-3.77, 3.85)	
Pairwise Comparison					Difference in LS Means ¹ (95% CI)		p-Value ²
Pembrolizumab + SOC vs. SOC					-1.77 (-6.71, 3.17)		0.4810

¹ Based on a cLDA model with the PRO scores as the response variable with covariates for treatment by study visit interaction, stratification factors geographic region (Asia versus Rest of the World) and tumor histology (Adenocarcinoma versus Squamous Cell Carcinoma).
For baseline and Week 18, N is the number of subjects in each treatment group with non-missing assessments at the specific time point; for change from baseline, N is the number of subjects in the analysis population in each treatment group.
Database Cutoff Date: 02JUL2020

Source: [P590V01MK3475: adam-adsl; adpro]

As proporções de doentes que foram categorizados como "melhoria", "estáveis" ou "deteriorados" para o estado de saúde global/QV foram comparáveis entre os braços de tratamento. A proporção de doentes que melhoraram e permaneceram estáveis foi maior no braço de pembrolizumab/quimioterapia do que no braço de quimioterapia (77,1% e 66,7%, respetivamente; diferença de 10,4%; IC 95%: 0,8; 19,8).

Tabela 11 -Resultados de qualidade de vida (fonte: referência 13).

Table 14.2-102
Summary and Analysis of Overall Improvement/Stability Rate for EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL
(Subjects with PD-L1 CPS ≥ 10, FAS Population)

Summary	Pembrolizumab + SOC (N=170)			SOC (N=174)			Total (N=344)		
	n	%	95% CI ¹	n	%	95% CI ¹	n	%	95% CI ¹
Improved	63	37.1	(29.8, 44.8)	49	28.2	(21.6, 35.5)	112	32.6	(27.6, 37.8)
Stable	68	40.0	(32.6, 47.8)	67	38.5	(31.2, 46.2)	135	39.2	(34.1, 44.6)
Improved + Stable	131	77.1	(70.0, 83.1)	116	66.7	(59.1, 73.6)	247	71.8	(66.7, 76.5)
Deteriorated	39	22.9	(16.9, 30.0)	58	33.3	(26.4, 40.9)	97	28.2	(23.5, 33.3)
Difference in % Improved									
Analysis	Estimate (95% CI) ²					p-Value ²			
Pembrolizumab + SOC vs. SOC	8.7 (-1.2, 18.5)					0.0420 ³			
Difference in % Improved + Stable									
Analysis	Estimate (95% CI) ²					p-Value ²			
Pembrolizumab + SOC vs. SOC	10.4 (0.8, 19.8)					0.0167 ³			

¹ Based on binomial exact confidence interval method.
² Based on Miettinen & Nurminen method with population-based weighting stratified by strata. If there are 0 subjects in one of the Treatment/sequence in a comparison for a particular stratum, then strata are combined as specified in the sSAP to ensure sufficient number of subjects in each stratum.
³ One-sided p-value for testing. H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % > 0.
Improved defined as a 10 point or more increase in score (in the positive direction) from baseline at any time during the study and confirmed by a 10 point or more improvement at a visit scheduled at least 6 weeks later.
Overall improvement/stability defined as the composite of improvement and stability. Stability is defined as, when the criteria for improvement are not met, a less than 10 points worsening in score from baseline at any time during the study and confirmed by a less than 10 points worsening at a visit scheduled at least 6 weeks later.
Database Cutoff Date: 02JUL2020

Source: [P590V01MK3475: adam-adsl; adpro]

Keytruda (Pembrolizumab)

A variação média desde o basal até à semana 18 para a dor, a disfagia e refluxo foi comparável entre dois braços de tratamento.

Na subpopulação FAS cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 10 , a *compliance* e taxa de conclusão do EORTC QLQ-OES18 no nível basal foi de 96,7 e 95,7%, para o braço de pembrolizumab/quimioterapia e para o braço de quimioterapia, respetivamente.

O tempo até deterioração no braço de pembrolizumab/quimioterapia por comparação com o braço de quimioterapia foi semelhante no que se refere ao *score* de dor (HR = 0,54; IC de 95%: 0,33; 0,91), *score* de refluxo (HR = 0,96; IC de 95%: 0,57, 1,61) e *score* de disfagia (HR = 1,02; IC de 95%: 0,67, 1,55).

Na subpopulação FAS cujos doentes expressam PD-L1 com CPS ≥ 10 , a *compliance* e a conclusão do questionário EQ-5D no início do estudo foi de 97,8% para os braços de pembrolizumab/quimioterapia e de quimioterapia.

Não houve diferenças clinicamente significativas desde o basal até à semana 18 no score EQ-5D-VAS para os doentes no braço de pembrolizumab/quimioterapia e no braço de quimioterapia com base nos dados de *cutoff* de julho de 2020.

De acordo com os resultados dos questionários atrás referidos, não foram identificadas diferenças clinicamente significativas entre os braços de tratamento.

Resultados de segurança comparada:

Todas as análises de segurança foram conduzidas usando dados da população ASaT (todos os doentes que receberam pelo menos uma dose da terapêutica em estudo).

Na data de *cutoff* de 2 de julho de 2020, na população ASaT (*All Subjects as Treated*), a exposição média ao tratamento foi mais longa no braço de pembrolizumab/quimioterapia do que no braço de quimioterapia (7,7 meses vs. 5,8 meses).

Os doentes no braço de pembrolizumab/quimioterapia receberam um número médio de ciclos de tratamento mais elevado em comparação com o braço de quimioterapia (11,0 ciclos vs. 8,5 ciclos,

respetivamente). Uma maior proporção de doentes permaneceu no braço de pembrolizumab/quimioterapia por um período ≥ 6 meses (45,1%) e ≥ 12 meses (21,4%) em comparação com o braço de quimioterapia nos mesmos períodos ≥ 6 meses (35,4%) e por ≥ 12 meses (10,5%).

Tabela 12 - Resultados de segurança (fonte: referência 13).

**Table 12-1
Adverse Event Summary
(ASaT Population)**

	Pembrolizumab + SOC		SOC	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	370		370	
with one or more adverse events	370	(100.0)	368	(99.5)
with no adverse event	0	(0.0)	2	(0.5)
with drug-related [†] adverse events	364	(98.4)	360	(97.3)
with toxicity grade 3-5 adverse events	318	(85.9)	308	(83.2)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	266	(71.9)	250	(67.6)
with non-serious adverse events	368	(99.5)	367	(99.2)
with serious adverse events	205	(55.4)	204	(55.1)
with serious drug-related adverse events	117	(31.6)	97	(26.2)
who died	28	(7.6)	38	(10.3)
who died due to a drug-related adverse event	9	(2.4)	5	(1.4)
discontinued drug due to an adverse event	90	(24.3)	74	(20.0)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	72	(19.5)	43	(11.6)
discontinued drug due to a serious adverse event	58	(15.7)	47	(12.7)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	38	(10.3)	17	(4.6)

[†] Determined by the investigator to be related to the drug.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.03.
Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.
Database Cutoff Date: 02JUL2020

Source: [P590V01MK3475: adam-adsl; adae]

Taxa de eventos adversos

Verificou-se que uma proporção semelhante de doentes nos braços de pembrolizumab/quimioterapia e de quimioterapia na população ASaT (N = 740) experimentaram um ou mais EAs (100,0% e 99,5%, respetivamente). Os EA relacionados com a com a terapêutica foram 98,4% e 97,3%, respetivamente para pembrolizumab/quimioterapia e quimioterapia.

Os EA relacionados com a terapêutica com maior frequência nos braços de pembrolizumab/quimioterapia e de quimioterapia foram as náuseas (63,0% vs. 59,5%), diminuição do

apetite (39,2% vs. 32,2%) e anemia (38,6% vs. 43,8%) e eram de Grau 1 ou 2 em termos de gravidade. A incidência de descontinuações por EA relacionados com a terapêutica foi de 19,5% no braço de pembrolizumab/quimioterapia por comparação com 11,6% no braço de quimioterapia. Estes EA que resultaram em morte foram relatados em nove doentes (2,4) no braço de pembrolizumab/quimioterapia e em cinco doentes (1,4%) no braço de quimioterapia. Os EAs foram predominantemente de grau 1 ou 2 em termos de gravidade e considerados geríveis.

A incidência de evento adverso de interesse especial foi superior no braço de pembrolizumab/quimioterapia por comparação com o braço de quimioterapia. Os mais comuns relatados com uma frequência superior a 5% no braço de pembrolizumab/quimioterapia vs. o braço de quimioterapia foram hipotireoidismo (10,8% vs. 6,5%, respetivamente), pneumonite (6,2% vs. 0,5%, respetivamente) e hipertireoidismo (5,7% vs. 0,8%, respetivamente). No entanto, os AEOs foram geralmente de grau 1 ou 2 em termos de gravidade e considerados como geríveis.

Taxa de eventos adversos G3-4 (graves)

Os EA relacionados com a terapêutica de grau 3-5 foram 71,9% para pembrolizumab/quimioterapia e 67,6% para quimioterapia e os EA graves relacionados com a terapêutica 31,6% e 26,2%, respetivamente.

Os EA relacionados com a terapêutica de grau 3-5 relatados com maior frequência (incidência $\geq 10\%$ em ambos os braços de tratamento) foram a diminuição da contagem de neutrófilos (22,7% no braço de pembrolizumab/quimioterapia vs. 16,8% no braço de quimioterapia), neutropenia (14,3% no braço de pembrolizumab/quimioterapia vs. 16,2% no braço de quimioterapia) e anemia (12,4% no braço de pembrolizumab/quimioterapia vs. 14,6% no braço de quimioterapia).

Os EA graves relacionados com a terapêutica relatados com mais frequência no braço de pembrolizumab/quimioterapia foram pneumonia (3,5%), pneumonite (3,2%) e neutropenia febril (2,4%). No braço de quimioterapia, os EA graves relacionados com a terapêutica relatados com mais frequência foram neutropenia febril (3,2%), diminuição da contagem de plaquetas (2,2%) e náuseas (1,9%).

Keytruda (Pembrolizumab)

O tipo e a incidência de EA relacionados com a terapêutica de grau 3-5 foram semelhantes entre os braços de tratamento e consistentes com os perfis de segurança já conhecidos.

Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade

A incidência de descontinuações por EA relacionados com a terapêutica foi de 19,5% no braço de pembrolizumab/quimioterapia por comparação com 11,6% no braço de quimioterapia.

O EA mais comum que conduziu à descontinuação do tratamento de qualquer braço foi o aumento da creatinina sérica, que ocorreu em taxas semelhantes no braço de pembrolizumab/quimioterapia (2,2%) e no braço de quimioterapia (2,7%)

Mortalidade relacionada com o medicamento

O número de mortes relatadas devido a EA foi semelhante entre o braço de pembrolizumab/quimioterapia e o braço de quimioterapia (7,6% vs. 10,3%, respetivamente). Os EA relacionados com o tratamento, que resultaram em morte, foram relatados em nove doentes (2,4%) no braço de pembrolizumab/quimioterapia e em cinco doentes (1,4%) no braço de quimioterapia.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevida global (crítica, 9)

Na data de cutoff de 2 de julho de 2020, na subpopulação de doentes PD-L1 com CPS ≥ 10 (N = 383, 51,1%), pembrolizumab em associação com quimioterapia obteve uma melhoria clinicamente e estatisticamente significativa na OS em comparação com quimioterapia, HR de 0,62 (IC 95%: 0,49, 0,78; p < 0,0001, menor do que o limite do valor p de 0,01414 para significância estatística) favorecendo o braço de pembrolizumab/quimioterapia por comparação com o braço de quimioterapia (representando uma redução de 38% no risco de morte).

Qualidade de vida (crítica, 9)

A variação média verificada desde a *baseline* até à semana 18 no score estadio de saúde global/ QV diferiu entre o braço de pembrolizumab/quimioterapia (média dos MQ = -1,73 pontos; IC 95%: -5,50; 2,04) e o braço de quimioterapia (média dos MQ = 0,04 pontos; IC 95%: - 3,77; 3,85). A diferença na média dos MQ na semana 18 foi de 0,10 pontos (IC 95%: -3,40, 3,20), não estatisticamente significativa. A variação média em relação ao basal no estágio de saúde global/QV permaneceu estável ao longo do tempo em ambos os braços de tratamento, mas não foi realizado teste estatístico formal de comparação entre os braços de tratamento.

Sobrevida livre de progressão (importante, 6)

Na data de *cutoff* de 2 de julho de 2020, o HR para PFS foi de 0,51 (IC 95%: 0,41; 0,65; $p < 0,0001$), inferior ao limite de cruzamento do valor p de 0,02477 para significância estatística) a favor do braço de pembrolizumab/quimioterapia vs. o braço de quimioterapia. A PFS mediana foi de 7,5 meses no braço de pembrolizumab/quimioterapia e de 5,5 meses no braço de quimioterapia.

Taxa de resposta (importante, 6)

O À data de *cutoff* (2 de julho de 2020), os resultados de ORR na subpopulação com expressão tumoral PD-L1 com CPS ≥ 10 ($n=383$), a ORR confirmada (resposta completa + resposta parcial) foi superior no braço de pembrolizumab/quimioterapia em comparação com o braço de quimioterapia. A ORR foi de 51,2% para pembrolizumab/quimioterapia e 26,9% para quimioterapia, uma diferença clínica e estatisticamente significativa de 24% ($p < 0,0001$).

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

A incidência de descontinuações por EA relacionados com a terapêutica foi de 19,5% no braço de pembrolizumab/quimioterapia por comparação com 11,6% no braço de quimioterapia.

O EA mais comum que conduziu à descontinuação do tratamento de qualquer braço foi o aumento da creatinina sérica, que ocorreu em taxas semelhantes no braço de pembrolizumab/quimioterapia (2,2%) e no braço de quimioterapia (2,7%)

Taxa de eventos adversos graves (crítica, 7)

Os EA relacionados com a terapêutica de grau 3-5 foram 71,9% para pembrolizumab/quimioterapia e 67,6% para quimioterapia e os EA graves relacionados com a terapêutica 31,6% e 26,2%, respetivamente.

Os EA relacionados com a terapêutica de grau 3-5 relatados com maior frequência (incidência $\geq 10\%$ em ambos os braços de tratamento) foram a diminuição da contagem de neutrófilos (22,7% no braço de pembrolizumab/quimioterapia vs. 16,8% no braço de quimioterapia), neutropenia (14,3% no braço de pembrolizumab/quimioterapia vs. 16,2% no braço de quimioterapia) e anemia (12,4% no braço de pembrolizumab/quimioterapia vs. 14,6% no braço de quimioterapia).

Taxa de eventos adversos (importante, 6)

Verificou-se que uma proporção semelhante de doentes nos braços de pembrolizumab/quimioterapia e de quimioterapia na população ASaT (N = 740) experimentaram um ou mais EAs (100,0% e 99,5%, respetivamente). Os EA relacionados com a com a terapêutica foram 98,4% e 97,3%, respetivamente para pembrolizumab/quimioterapia e quimioterapia.

Os EA relacionados com a terapêutica com maior frequência nos braços de pembrolizumab/quimioterapia e de quimioterapia foram as náuseas (63,0% vs. 59,5%), diminuição do apetite (39,2% vs. 32,2%) e anemia (38,6% vs. 43,8%) e eram de Grau 1 ou 2 em termos de gravidade. A incidência de descontinuações por EA relacionados com a terapêutica foi de 19,5% no braço de pembrolizumab/quimioterapia por comparação com 11,6% no braço de quimioterapia. Estes EA que resultaram em morte foram relatados em nove doentes (2,4) no braço de pembrolizumab/quimioterapia e em cinco doentes (1,4%) no braço de quimioterapia. Os EAs foram predominantemente de grau 1 ou 2 em termos de gravidade e considerados graves.

A incidência de evento adverso de interesse especial foi superior no braço de pembrolizumab/quimioterapia por comparação com o braço de quimioterapia. Os mais comuns relatados com uma frequência superior a 5% no braço de pembrolizumab/quimioterapia vs. o braço de quimioterapia foram hipotireoidismo (10,8% vs. 6,5%, respetivamente), pneumonite (6,2% vs. 0,5%, respetivamente) e hipertireoidismo (5,7% vs. 0,8%, respetivamente). No entanto, os AEOs foram geralmente de grau 1 ou 2 em termos de gravidade e considerados como graves.

Mortalidade relacionada com o medicamento (crítica, 9)

O número de mortes relatadas devido a EA foi semelhante entre o braço de pembrolizumab/quimioterapia e o braço de quimioterapia (7,6% vs. 10,3%, respetivamente). Os EA

relacionados com o tratamento, que resultaram em morte, foram relatados em nove doentes (2,4%) no braço de pembrolizumab/quimioterapia e em cinco doentes (1,4%) no braço de quimioterapia.

7. Qualidade da evidência submetida

Classificou-se o risco de viés do ensaio analisado.

Tabela 13 - Avaliação do risco de viés dos ensaio KEYNOTE-590.

	Risco de viés					
Estudos	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
KEYNOTE-590	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Outcomes primários múltiplos não ajustados para erro tipo I

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 carcinoma do esófago metastático ou irresssecável localmente avançado ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica HER-2 negativo, em adultos cujos tumores expressam PD L1 com um CPS ≥ 10, em combinação com quimioterapia com base em platina e fluoropirimidina.”*

Nesta perspetiva, a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao estudo KEYNOTE-590.

Este estudo foi realizado em doentes com carcinoma de células escamosas esofágico (73%) ou adenocarcinoma esofágico avançado (27%), dos quais 383 (51%) tinham PD-L1 CPS de 10 ou mais.

Keytruda (Pembrolizumab)

No estudo KEYNOTE-590, verificou-se superioridade relativamente à sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta na população de interesse no braço de pembrolizumab+quimioterapia face a quimioterapia+placebo.

Verificou-se um aumento ligeiro de eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos com a adição de pembrolizumab à quimioterapia.

Conclusões

Foi analisado o benefício adicional do pembrolizumab na indicação *“tratamento em primeira linha de doentes com carcinoma do esófago metastático ou irressecável localmente avançado ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica HER-2 negativo, em adultos cujos tumores expressam PD L1 com um CPS \geq 10, em combinação com quimioterapia com base em platina e fluoropirimidina.”*

Nesta perspetiva, a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao estudo KEYNOTE-590.

Este estudo foi realizado em doentes com carcinoma de células escamosas esofágico (73%) ou adenocarcinoma esofágico avançado (27%), dos quais 383 (51%) tinham PD-L1 CPS de 10 ou mais.

No estudo KEYNOTE-590, verificou-se superioridade relativamente à sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta na população de interesse no braço de pembrolizumab+quimioterapia face a quimioterapia+placebo.

Verificou-se um aumento ligeiro de eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos com a adição de pembrolizumab à quimioterapia.

Conclui-se assim por indicação de superioridade não quantificável de pembrolizumab em associação a quimioterapia face a quimioterapia.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

No estudo KEYNOTE-590 verificou-se, à data da análise interina com cutoff a 2 de julho de 2020, na subpopulação de doentes PD-L1 com CPS ≥ 10 (N = 383, 51,1%), que pembrolizumab em associação com quimioterapia obteve uma melhoria clinicamente e estatisticamente significativa na OS em comparação com quimioterapia, HR de 0,62 (IC 95%: 0,49, 0,78; p <0,0001 [p < 0,01414 para significância estatística]), favorecendo o braço de pembrolizumab/quimioterapia por comparação com o braço de quimioterapia.

O HR para PFS foi de 0,51 (IC 95%: 0,41; 0,65; p <0,0001 [p < 0,02477 para significância estatística]) a favor do braço de pembrolizumab/quimioterapia vs. o braço de quimioterapia. A PFS mediana foi de 7,5 meses no braço de pembrolizumab/quimioterapia e de 5,5 meses no braço de quimioterapia.

Verificou-se que uma proporção semelhante de doentes nos braços de pembrolizumab/quimioterapia e de quimioterapia na população ASaT (N = 740) experimentaram um ou mais EAs (100,0% e 99,5%, respetivamente). Os EA relacionados com a com a terapêutica foram 98,4% e 97,3%, respetivamente para pembrolizumab/quimioterapia e quimioterapia.

A taxa de EA graves relacionados com a terapêutica foi de 31,6% e 26,2% para pembrolizumab/quimioterapia e quimioterapia, respetivamente.

A incidência de descontinuações por EA relacionados com a terapêutica foi de 19,5% no braço de pembrolizumab/quimioterapia por comparação com 11,6% no braço de quimioterapia.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do pembrolizumab na indicação *“tratamento em primeira linha de doentes com carcinoma do esófago metastático ou irresssecável localmente avançado ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica HER-2 negativo, em adultos cujos tumores expressam PD L1 com um CPS ≥ 10 , em combinação com quimioterapia com base em platina e fluoropirimidina.”*

Nesta perspetiva, a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao estudo KEYNOTE-590.

Este estudo foi realizado em doentes com carcinoma de células escamosas esofágico (73%) ou adenocarcinoma esofágico avançado (27%), dos quais 383 (51%) tinham PD-L1 CPS de 10 ou mais.

No estudo KEYNOTE-590, verificou-se superioridade relativamente à sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta na população de interesse no braço de pembrolizumab+quimioterapia face a quimioterapia+placebo.

Verificou-se um aumento ligeiro de eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos com a adição de pembrolizumab à quimioterapia.

Conclui-se assim por indicação de VTA não quantificável de pembrolizumab em associação a quimioterapia face a quimioterapia.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

No estudo KEYNOTE-590 verificou-se, à data da análise interina com cutoff a 2 de julho de 2020, na subpopulação de doentes PD-L1 com CPS ≥ 10 (N = 383, 51,1%), que pembrolizumab em associação com quimioterapia obteve uma melhoria clinicamente e estatisticamente significativa na OS em comparação com quimioterapia, HR de 0,62 (IC 95%: 0,49, 0,78; $p < 0,0001$ [$p < 0,01414$ para significância estatística]), favorecendo o braço de pembrolizumab/quimioterapia por comparação com o braço de quimioterapia.

O HR para PFS foi de 0,51 (IC 95%: 0,41; 0,65; $p < 0,0001$ [$p < 0,02477$ para significância estatística]) a favor do braço de pembrolizumab/quimioterapia vs. o braço de quimioterapia. A PFS mediana foi de 7,5 meses no braço de pembrolizumab/quimioterapia e de 5,5 meses no braço de quimioterapia.

Verificou-se que uma proporção semelhante de doentes nos braços de pembrolizumab/quimioterapia e de quimioterapia na população ASaT (N = 740) experimentaram um ou mais EAs (100,0% e 99,5%, respetivamente). Os EA relacionados com a terapêutica foram 98,4% e 97,3%, respetivamente para pembrolizumab/quimioterapia e quimioterapia.

A taxa de EA graves relacionados com a terapêutica foi de 31,6% e 26,2% para pembrolizumab/quimioterapia e quimioterapia, respetivamente.

A incidência de descontinuações por EA relacionados com a terapêutica foi de 19,5% no braço de pembrolizumab/quimioterapia por comparação com 11,6% no braço de quimioterapia.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento pembrolizumab, no tratamento em primeira linha de doentes com carcinoma do esófago metastático ou irrissecável localmente avançado ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica HER-2 negativo, em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS \geq 10, em combinação com quimioterapia com base em platina e fluoropirimidina.

O comparador recomendado pela CE-CATS foi quimioterapia com base em platina e fluoropirimidina. O estudo económico utilizou como comparador a cisplatina + 5-fluorouracilo, enquanto os outros comparadores indicados (docetaxel, paclitaxel e irinotecano) apenas foram considerados como terapias subsequentes.

O horizonte temporal escolhido foi de 20 anos. Dada a esperança de vida da população de doentes, considera-se que o horizonte temporal corresponde ao tempo de vida dos doentes.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada que incorpora os estádios tradicionalmente considerados em modelos de avaliação económica de terapêuticas oncológicas: PFS, sobrevivência após progressão (*post-progression survival*, PPS) e morte.

Para ambos os braços (pembrolizumab + quimioterapia e quimioterapia) as curvas OS e PFS foram estimadas ajustando diferentes modelos paramétricos ajustados aos dados individuais do estudo KEYNOTE-590 (ensaio clínico que serviu de base à avaliação farmacoterapêutica). Foram utilizados modelos paramétricos independentes para cada braço de tratamento, para ajustar os modelos aos diferentes mecanismos de ação das terapias comparadas.

Os dados de utilidade foram extraídos do estudo KEYNOTE-590, no qual se utilizou o questionário EQ-5D-5L. A valoração foi feita com tarifas portuguesas atuais.

O modelo considerou as seguintes categorias de custos: Custos de aquisição e administração de terapêutica em primeira linha; 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 ao PD-L. Os recursos utilizados para seguimento dos doentes e cuidados de fim de vida foram baseados num painel de peritos, os tratamentos subsequentes no ensaio KEYNOTE-590. Os recursos foram valorizados com base em fontes oficiais.

Foi considerado que o estudo é válido para a tomada de decisão e que o medicamento não é custo-efetivo no contexto português, sendo o Rácio de custo-efetividade incremental (RCEI) muito elevado e marcado por incerteza relacionada com os resultados de sobrevivência no longo prazo. Assim, a Comissão recomendou que este medicamento apenas seja financiado mediante uma redução do seu preço.

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

11. Conclusões

Conclui-se que pembrolizumab em associação a quimioterapia no tratamento em primeira linha de doentes com carcinoma do esófago metastático ou irressecável localmente avançado ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica HER-2 negativo, em adultos cujos tumores expressam PD L1 com um CPS ≥ 10 , em combinação com quimioterapia com base em platina e fluoropirimidina foi indicativo de VTA não quantificável face a quimioterapia.

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

Keytruda (Pembrolizumab)

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

Bang YJ, Kang YK, Catenacci DV, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric Cancer*. 2019;22(4):828-837.

Danese, M., J. Gricar, and P. Abraham, PCN9 TREATMENT PATTERNS AND SURVIVAL IN UNRESECTABLE ADVANCED ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CANCER IN THE SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND END RESULTS (SEER) MEDICARE LINKED DATA. *Value in Health*, 2019. 22: p. S436.

Darling, G.E., Quality of life in patients with esophageal cancer. *Thorac Surg Clin*, 2013. 23(4): p. 569-75.

National Cancer Institute, SEER Cancer Stat Facts: Esophageal Cancer. 2021.

National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 2.2021. Referenced with the permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers V.2.2021. Available from:

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf.

Noone, A.-M., et al., Cancer incidence and survival trends by subtype using data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992–2013. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2017. 26(4): p. 632-641.

Puhr, H.C.; Preusser, M.; Ilhan-Mutlu, A. Immunotherapy for Esophageal Cancers: What Is Practice Changing in 2021? *Cancers* 2021, 13, 4632

Sun JM, Shen L, Shah M, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2021; 398: 759–71

Sung H, Ferlay J, Siegel R et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 2021. 71: 209-249

Tramontano, A.C., et al., Esophageal cancer treatment costs by phase of care and treatment modality, 2000-2013. *Cancer Med*, 2019. 8(11): p. 5158-5172.

Unhlehopp D, Then E, Sunkara T, et al. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology, and risk factors. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 2020. 13:1010–1021

van Rossum, P., Mohammad, N., Vleggaar, F. et al. Treatment for unresectable or metastatic oesophageal cancer: current evidence and trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018. 15, 235–249

CLINICAL STUDY REPORT, A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with

Keytruda (Pembrolizumab)

Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (KEYNOTE-590), Merck Sharp & Dohme, 19-AUG-2021

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) NO TRATAMENTO EM PRIMEIRA LINHA DO CARCINOMA DO ESÓFAGO METASTÁTICO OU IRRESSECÁVEL LOCALMENTE AVANÇADO OU ADENOCARCINOMA DA JUNÇÃO GASTROESOFÁGICA HER-2 NEGATIVO, EM ADULTOS PD-L1 COM CPS \geq 10, Dossier Avaliação de Valor Terapêutico Acrescentado, Merck Sharp & Dohme, Lda Portugal, 29 de novembro de 2021

RCM dos fármacos citados