

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

KEYTRUDA (PEMBROLIZUMAB)

Em combinação com quimioterapia para o tratamento de adultos com cancro da mama triplo-negativo recorrente irressecável ou metastático cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS (combined positive score) ≥ 10 , não previamente tratados

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 em combinação com quimioterapia para o tratamento de adultos com cancro da mama triplo-negativo recorrente irressecável ou metastático cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS (combined positive score) ≥ 10 , não previamente tratados.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA: O medicamento Keytruda (Pembrolizumab) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para tratamento de cancro da mama triplo-negativo recorrente irressecável ou metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS ≥ 10 não previamente tratado.

Concluiu-se que existe sugestão de que pembrolizumab em combinação com quimioterapia apresentou valor terapêutico acrescentado menor em relação a quimioterapia isoladamente (nab-paclitaxel, paclitaxel, e gemcitabina-carboplatina) no tratamento de cancro da mama triplo-negativo recorrente irressecável ou metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS ≥ 10 não previamente tratado.

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 face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

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 substancial 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 da mama triplo negativo (CMTN) é um grupo heterogéneo que inclui vários tumores da mama, definido pela ausência de expressão de recetores hormonais de estrogénio e progesterona e ausência de sobre-expressão de gene do recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (Her2). Constitui cerca de 10-20% de todos os cancros da mama invasivos e está associado a raça afro-americana, grau mais elevado, idade mais jovem e estadio mais avançado ao diagnóstico.

Devido à ausência de alvos terapêuticos, a quimioterapia (QT) clássica, incluindo antraciclinas, taxanos e os sais de platina, foi o único tratamento sistémico recomendado durante as últimas décadas. O CMTN é sensível à quimioterapia, dada elevada taxa de resposta patológica após quimioterapia neoadjuvante. No entanto, comparando com os outros subtipos de cancro da mama, o CMTN comporta-se de forma mais agressiva, com recaídas precoces e pior sobrevivência. A recorrência após tratamento primário dos estadios I-III acontece habitualmente nos primeiros 5 anos, com 40% de recaídas aos 3 anos.

Em 2011, foi proposta uma nova classificação dos CMTN. Foi avaliado o perfil de expressão genómica de quase seis centenas de CMTN. Foram identificados seis subtipos com características epidemiológicas, clínicas e alvos terapêuticos próprios: basal 1 e basal 2, imune, mesenquimatoso, stem cell-like e com expressão de recetor de androgénio. Esta classificação já foi validada de forma prospetiva noutra coorte de doentes e vai ser integrada no desenho de ensaios clínicos.

A sobrevivência na doença avançada é inferior, quando comparada com outros subtipos de cancro da mama, as opções terapêuticas são mais escassas e as taxas de resposta são baixas e pouco duradouras.

Os doentes com CMTN avançado tratado com quimioterapia convencional têm uma sobrevivência mediana de 12 a 18 meses e uma sobrevivência global aos 5 anos de apenas 11%.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

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

O fármaco paclitaxel é um agente antimicrotubular, que promove a união dos microtúbulos a partir dos dímeros de tubulina e estabiliza os microtúbulos evitando a despolimerização. Esta estabilidade resulta na inibição da reorganização dinâmica normal da rede de microtúbulos, que é essencial para as funções vitais celulares mitóticas e da interfase. Além disto, o paclitaxel induz conjuntos ou "feixes" anormais de microtúbulos ao longo do ciclo celular e ásteres múltiplos de microtúbulos durante a mitose.

O medicamento Abraxane contém nanopartículas de paclitaxel-albumina humana sérica com um tamanho de aproximadamente 130 nm, estando o paclitaxel presente num estado amorfo, não cristalino. Ao serem administradas por via intravenosa, as nanopartículas dissociam-se rapidamente em complexos de paclitaxel solúveis, ligados à albumina, com um tamanho de aproximadamente 10 nm. A albumina é conhecida por mediar a transcitose caveolar endotelial dos constituintes do plasma e os estudos in vitro demonstraram que a presença de albumina em Abraxane promove o transporte de paclitaxel através das células endoteliais. Existe a hipótese de que este transporte caveolar transendotelial aumentado seja mediado pelo recetor gp-60 da albumina, e que haja maior acumulação de paclitaxel na área do tumor devido à proteína de ligação à albumina, proteína ácida secretada e rica em cisteína (Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine – SPARC).

Atualmente, não existem terapêuticas direcionadas especificamente para o CMTN e a quimioterapia constitui o tratamento padrão. Reconhece-se internacionalmente que não existe um regime de

quimioterapia de primeira linha recomendado para o CMTN metastizado (mCMTN). As antraciclina e os taxanos são os pilares da QT do cancro da mama, incluindo do CMTN. Na ausência de ensaios clínicos e de subtipagem molecular, o mCMTN é tratado com fármacos antineoplásicos não usados no tratamento (neo)adjuvante, especialmente se a recaída for precoce, isto é, nos dois primeiros anos. Se a doente não recebeu QT neoadjuvante, o que é raro hoje em dia, pode ser tratada com antraciclina, taxanos ou sais de platino, não sendo claro que haja uma sequência preferível. Em quarta linha há outras alternativas, todas com menor probabilidade de resposta e de prolongamento da sobrevivência: antimetabolitos como o 5FU/capecitabina ou a gemcitabina, alcalóides da vinca ou eribulina (não aprovada em Portugal), para nomear alguns.

Regimes de QT de um único agente têm mostrado potencial equivalente com menor toxicidade e melhor qualidade de vida do que abordagens de combinação, na maioria dos doentes. A ESMO recomenda que a QT combinada deve ser reservada para doentes em progressão clínica rápida, metástases viscerais com risco de vida ou necessidade de um rápido controlo dos sintomas e/ou doença.

Adequação das apresentações à posologia¹

Não aplicável.

Horizonte temporal¹

No estudo KEYNOTE-355, na análise final (data de cut-off 15 de junho de 2021) o tempo mediano de seguimento foi de 44,0 meses no braço de tratamento de pembrolizumab em combinação com quimioterapia e de 44,4 meses no braço de tratamento de placebo em combinação com quimioterapia. O horizonte temporal para avaliar o tempo de consequências do medicamento deverá ser de 5 anos.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento¹

De acordo com a base de dados GLOBOCAN 2020, da International Agency for Research on Cancer (IASCL), estimou-se a existência de 2 261 149 novos casos de cancro da mama em 2020, correspondente a 11,7% do número total de casos de cancro, sendo o tumor com maior incidência a nível mundial.

Foram estimadas 684 996 mortes, constituindo a 5.^a causa de morte mais frequente no total de mortes por cancro, sendo a taxa estimada de prevalência a 5 anos de 7 790 717 casos no ano 2020.

De acordo com a mesma fonte, o cancro da mama constitui o tumor com maior incidência em Portugal, tendo sido estimados 7 041 novos casos (taxa padronizada à idade: 11,6 por 100.000 habitantes), 1 864 mortes, sendo a prevalência a 5 anos de 27 051.

O cancro da mama triplo negativo (CMTN) é um grupo heterogéneo que inclui vários tumores da mama, que constitui cerca de 10-20% de todos os cancros da mama invasivos e está associado a raça afro-americana, grau mais elevado, idade mais jovem e estadio mais avançado ao diagnóstico.

Considerando 7041 novos casos de CM em 2020 e que 15% serão TNBC obtemos 1056 novos casos por ano. Adicionalmente, 35% destes 1056 casos estarão em estadio avançado de doença ao diagnóstico, o que corresponde a 369 doentes. Se a estes somarmos uma estimativa de 40% de recaídas dos estadios I-III (cerca de 686 doentes anuais) tratados nos 3 anos anteriores, temos mais cerca de 274 doentes, totalizando cerca de 643 doentes, mas apenas cerca de 40% dos casos serão PDL1 positivos.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de pembrolizumab *“em combinação com quimioterapia está indicado para o tratamento de cancro da mama triplo-negativo recorrente irressecável ou metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS ≥ 10 e que não receberam anteriormente quimioterapia para doença metastática”*.

A Tabela 1 mostra as populações e os comparadores selecionados para avaliação de pembrolizumab.

Tabela 1: População e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com cancro da mama triplo-negativo recorrente irresssecável ou metastático cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS \geq 10 não previamente tratados	Pembrolizumab + quimioterapia	Quimioterapia à base de antraciclinas Quimioterapia à base de taxanos Quimioterapia à base de platina

Termos de comparação¹Tabela 2: Termos de comparação¹

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Pembrolizumab foi administrado através da via intravenosa, na dose de 200 mg, através de perfusão de 30 minutos no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas, em combinação com uma de três alternativas de quimioterapia – nab-paclitaxel, na dose 100 mg/m ² nos dias 1, 8 e 15, em ciclos de 28 dias; paclitaxel, na dose de 90 mg/m ² nos dias 1, 8 e 15, em ciclos de 28 dias; ou gemcitabina, na dose 1000 mg/m ² em combinação com carboplatina, na dose AUC 2, nos dias 1 e 8, em ciclos de 21 dias.
	Medicamento comparador	Nab-paclitaxel por via endovenosa, na dose de 100 mg/m ² nos dias 1, 8, e 15 de cada ciclo de 28 dias; Paclitaxel por via endovenosa, na dose de 90 mg/m ² , nos dias 1, 8, e 15 de cada ciclo de 28 dias; Gemcitabina-carboplatina por via endovenosa, na dose de 1000 mg/m ² AUC2, nos dias 1 e 8, de cada ciclo de 21 dias.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medida de resultados*) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

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

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Sobrevivência global	9	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	6	importante
Taxa de Resposta	6	Importante
Duração da resposta	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítico
Eventos adversos globais	6	Importante
Eventos adversos grau 3 ou 4	7	Crítico
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico
Eventos adversos de especial interesse (p.e. eventos adversos imuno-mediados, neutropenia febril)	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu um estudo de fase 3 (KEYNOTE-355 [P355V03MK3475]), multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu doentes com cancro da mama triplo negativo, localmente avançado inoperável ou metastático, sem tratamento prévio, e comparou administração intravenosa de pembrolizumab na dose de 200 mg a cada três semanas em combinação com quimioterapia (nab-paclitaxel, paclitaxel, ou gemcitabina mais carboplatina), com quimioterapia, e avaliou a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global.

O TAIM submeteu ainda uma revisão sistemática da literatura³ para identificar estudos aleatorizados que permitissem avaliar a eficácia relativa de pembrolizumab mais quimioterapia em relação aos comparadores selecionados na matriz de avaliação.

A revisão sistemática³ identificou 8 estudos: um estudo comparando paclitaxel com nab-paclitaxel e com ixabepilona mais bevacizumab no tratamento de primeira linha de doentes com cancro da mama com recorrência local ou metastático (estudo CALGB 40502/NCCTG N063H – Alliance); um estudo comparando paclitaxel mais bevacizumab com paclitaxel no tratamento de primeira linha do cancro da mama metastático (estudo E2100); um estudo comparando atezolizumab mais nab-paclitaxel com nab-paclitaxel no tratamento de primeira linha de doentes com cancro da mama triplo negativo com recorrência local ou metastático (estudo IMpassion 130); um estudo comparando nab-paclitaxel com docetaxel no tratamento de primeira linha de doentes com cancro da mama metastático HER2 negativo; um estudo que comparou pembrolizumab em combinação com quimioterapia (nab-paclitaxel, paclitaxel, ou gemcitabina mais carboplatina) com quimioterapia no tratamento de primeira linha de doentes com cancro da mama triplo negativo com recorrência local ou metastático (KEYNOTE-355); um estudo que comparou bevacizumab mais paclitaxel com paclitaxel no tratamento de primeira linha de cancro da mama metastático HER2-negativo (estudo MERiDiAN); um estudo que comparou nab-paclitaxel mais carboplatina ou gemcitabina com gemcitabina mais carboplatina no tratamento de primeira linha de cancro da mama metastático triplo negativo (estudo tnAcity); e um estudo que comparou carboplatina com docetaxel no tratamento de primeira linha de cancro da mama avançado triplo negativo (estudo TNT).

Foi depois feita uma meta-análise em rede que permitisse uma comparação com os comparadores de interesse. As redes de evidência foram construídas baseadas no pressuposto de que o estado PD-L1 só

era relevante nos tratamentos dirigidos a PD-L1. Assim, em 6 dos 8 estudos o estado PD-L1 não foi avaliado. Foi discutida esta questão e concluiu-se que tendo em conta a indicação em avaliação (doentes adultos com cancro da mama triplo-negativo recorrente irressecável ou metastático cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS \geq 10 não previamente tratados), os resultados desta meta-análise em rede não eram informativos para a tomada de decisão, uma vez que não se referem a uma população cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS \geq 10.

Assim, foi considerado que o estudo KEYNOTE-355 (P355V03MK3475) representava a melhor evidência disponível. Por este motivo, a revisão sistemática da literatura e a meta-análise em rede não serão descritos neste relatório.

Descrição dos estudos avaliados

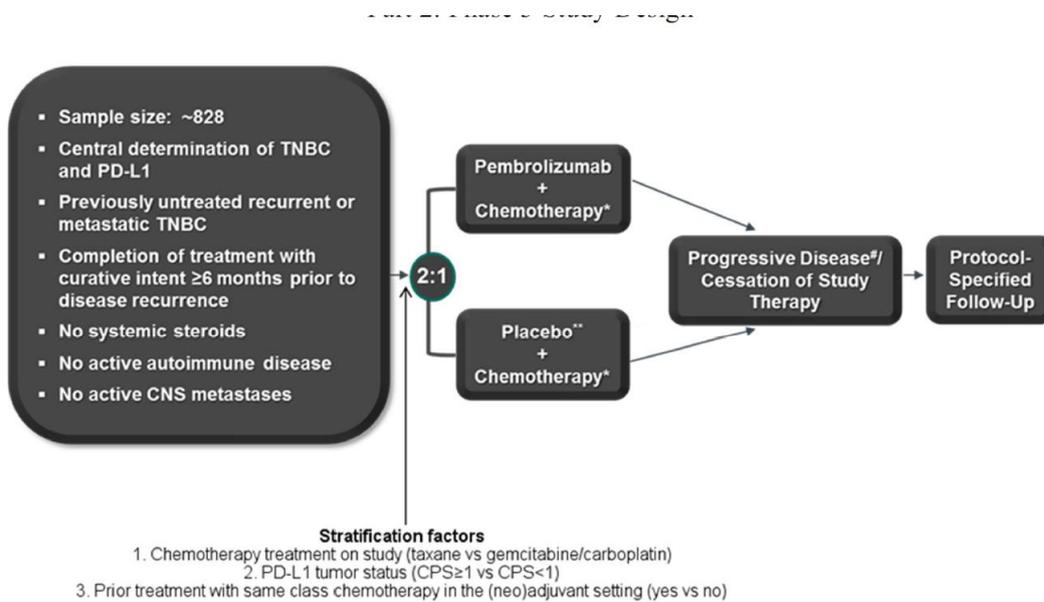
Estudo KEYNOTE-355 (P355V03MK3475)

Desenho de estudo

O estudo KEYNOTE-355 (P355V03MK3475)² foi um estudo multicêntrico (209 centros de 29 países; Europa, América do Norte, Ásia, Austrália, Nova Zelândia, América Latina), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 847 doentes com cancro da mama triplo negativo, localmente avançado inoperável ou metastático, sem tratamento prévio, e aleatorizou os doentes, na proporção de 2:1, para receberem pembrolizumab na dose de 200 mg a cada três semanas em combinação com quimioterapia (nab-paclitaxel, paclitaxel, ou gemcitabina mais carboplatina) [n= 566], com quimioterapia, (n= 281), e avaliou a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global.

O desenho do estudo está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo SGN35-014*



Fonte: Extraído de referência 2

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com cancro da mama triplo negativo, localmente recorrente inoperável não tratável com intenção curativa ou metastático, sem tratamento prévio para doença avançada/metastática. O diagnóstico de cancro da mama triplo negativo foi confirmado centralmente utilizando os critérios das recomendações da ASCO/CAP. Se indicado, os doentes tinham de ter completado tratamento, com intenção curativa, para cancro da mama estádios I a III, e 6 ou mais meses depois apresentaram recorrência local ou metastática. Para serem incluídos os doentes tinham de ter sido tratados com antraciclinas no contexto (neo)adjuvante, se tivessem recebido tratamento sistémico no contexto (neo)adjuvante, a menos que as antraciclinas estivessem contraindicadas ou não fossem consideradas a melhor opção de tratamento pelo seu médico. Os doentes tinham de apresentar doença mensurável pelo RECIST 1.1, um estado funcional ECOG de 0 ou 1, e uma expectativa de vida de pelo menos 12 semanas.

Foram excluídos os doentes com doenças autoimunes, que tivessem um diagnóstico de imunodeficiência ou estivessem a receber tratamento com corticoides sistémicos nos últimos 7 dias, que tivessem metástases do sistema nervoso central ativas ou meningite carcinomatosa, com história

de pneumonite (não infecciosa) recorrente que necessitassem de corticoides ou com pneumonite atual, que apresentassem história de, ou doença pulmonar intersticial ativa, que tivessem insuficiência cardíaca congestiva de classe II a IV ou enfarte do miocárdio nos últimos 6 meses.

Foram também excluídos os doentes que tivessem recebido tratamento prévio com agentes anti-PD-1, anti-PD-L1, ou anti-PD-L2.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 2:1 para receberem pembrolizumab em combinação com quimioterapia ou placebo em combinação com quimioterapia, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O estudo ocultou a administração de pembrolizumab (os doentes receberam pembrolizumab ou soro fisiológico a cada 3 semanas), mas não a quimioterapia. A aleatorização foi estratificada por quimioterapia (taxano vs platina), estado tumoral ($CPS \geq 1$ vs < 1), e tratamento prévio com fármacos da mesma classe de quimioterapia no contexto (neo)adjuvante (sim vs não).

Nos dois braços de tratamento, os doentes recebiam quimioterapia (nab-paclitaxel, paclitaxel, ou gemcitabina-carboplatina) à escolha do investigador.

Procedimentos

Os doentes receberam por via endovenosa pembrolizumab ou placebo (soro fisiológico), na dose de 200 mg cada 3 semanas. A quimioterapia incluiu nab-paclitaxel por via endovenosa, na dose de 100 mg/m² nos dias 1, 8, e 15 de cada ciclo de 28 dias; paclitaxel por via endovenosa, na dose de 90 mg/m², nos dias 1, 8, e 15 de cada ciclo de 28 dias; ou gemcitabina-carboplatina por via endovenosa, na dose de 1000 mg/m² AUC2, nos dias 1 e 8, de cada ciclo de 21 dias.

O estudo incluiu um período de triagem (screening) de 28 dias, a que se seguiram avaliações basais para confirmar a elegibilidade, aleatorização, e tratamento ativo. O tratamento ativo foi continuado até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

As visitas de estudo tiveram lugar nos dias de administração de tratamento, ou seja, nos dias 1, 8, e 15 de cada ciclo nos doentes que receberam um taxano, e nos dias 1 e 8 de cada ciclo nos doentes que receberam gemcitabina-carboplatina.

Os procedimentos efetuados durante o estudo encontram-se na Tabela 4. Não é claro o motivo pelo qual os doentes que receberam taxano (em ciclos de 28 dias) fizeram visitas de avaliação em ciclos de 21 dias.

Tabela 4: procedimentos do estudo nos doentes que receberam pembrolizumab/placebo e taxano

Study Period	Screening Period	Treatment Period (3-Week Cycles)												
		1			2			3			4			5 and Beyond ^a
Treatment Cycle/Title:	Screening ^b	1 ^c	8	15	1	8	15	1	8	15	1	8	15	1/8/15 ^a
Scheduled Day:	-28 to -1	N/A	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3
Scheduling Window (Days):	N/A	N/A	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3
Administrative Procedures														
Informed Consent	X													
Informed Consent for Future Biomedical Research	X													
Inclusion/Exclusion Criteria	X													
Subject Identification Card	X													
Demographics and Medical History	X													
Prior and Concomitant Medication Review ^d	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Survival Status ^e		←----->												
Clinical Procedures/Assessments														
Full Physical Examination ^e	X	X												
Directed Physical Examination ^e			X	X	X	X	X	X		X	X	X		X
12-Lead Electrocardiogram	X													
Vital Signs and Weight ^f	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X		X
Pembrolizumab/Placebo Administration (Placebo given only in Part 2) ^{g, h}		X			X			X			X			X
Taxane Administration ^{g, h}		X	X	X		X	X	X		X	X	X		X
ePROs ⁱ		X			X			X						X
ECOG Performance Status ^j	X	X			X			X			X			X
Adverse Events Monitoring ^k	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X		X
Menopausal Status	X													

Fonte: Extraído de referência 2

Study Period	Screening Period	Treatment Period (3-Week Cycles)												
		1			2			3			4			5 and Beyond ^a
Treatment Cycle/Title:	Screening ^b	1 ^c	8	15	1	8	15	1	8	15	1	8	15	1/8/15 ^a
Scheduled Day:	-28 to -1	N/A	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3
Scheduling Window (Days):	N/A	N/A	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3
Laboratory Procedures/Assessments: Analysis performed by local laboratories														
CBC with Differential ^l	X	X ^l	X	X	X	X	X	X		X	X	X		X ^l
Chemistry ^j	X	X ^l			X			X			X			X ^l
Urinalysis ^j	X													
PT/INR and aPTT ^j	X													
T3 (or Free T3), Free T4, and TSH	X				X ^m						X ^m			
Serum vitamin D ^j	X													
Serum FSH and estradiol ^l	X													
Tumor markers (CA15-3, CEA, and CA27.29)	X								X ⁿ					X
Pregnancy Test – Serum or Urine β-Human Chorionic Gonadotropin (β-hCG)	X ^o													
Laboratory Procedures/Assessments: Analysis performed by central laboratory														
Blood for Genetic Analyses ^p		X												
Blood for RNA Analyses ^q		X			X									X
Blood for Plasma Biomarker Analyses ^q		X			X									X
Blood for Serum Biomarker Analyses ^q		X			X									X
Efficacy Assessments														
Tumor Imaging ^r	X								X ^r					X
Tumor Tissue Collection														
Recently or Newly Obtained Tumor Collection	X ^s													

Tabela 4: procedimentos do estudo nos doentes que receberam pembrolizumab/placebo e gemcitabina-carboplatina

Study Period: Treatment Cycle/Title:	Screening Period Screening ^b	Treatment Period (3-Week Cycles)								
		1		2		3		4		5 and Beyond ^a
Scheduled Day:	-28 to -1	1 ^c	8	1	8	1	8	1	8	1/8 ^a
Scheduling Window (Days):	N/A	N/A	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3
Administrative Procedures										
Informed Consent	X									
Informed Consent for Future Biomedical Research	X									
Inclusion/Exclusion Criteria	X									
Subject Identification Card	X									
Demographics and Medical History	X									
Prior and Concomitant Medication Review ^d	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Survival Status ⁱ		←----->								
Clinical Procedures/Assessments										
Full Physical Examination ^e	X	X								
Directed Physical Examination ^e			X	X	X	X	X	X	X	X
12-Lead Electrocardiogram	X									
Vital Signs and Weight ^f	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pembrolizumab/Placebo Administration (Placebo given only in Part 2) ^{g, h}		X		X		X		X		X
Gemcitabine/Carboplatin Administration ^{g, h}		X	X	X	X	X	X	X	X	X
ePROs ^d		X		X		X				X
ECOG Performance Status ^j	X	X		X		X		X		X
Adverse Events Monitoring ^k	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Menopausal Status	X									
Laboratory Procedures/Assessments: Analysis performed by local laboratories										
CBC with Differential ^l	X	X ^l	X	X	X	X	X	X	X	X ^l
Chemistry ^j	X	X ^l		X		X		X		X ^l
Urinalysis ^j	X									
PT/INR and aPTT ^j	X									
T3 (or Free T3), Free T4, and TSH	X			X ^m				X ^m		
Serum vitamin D ^j	X									

Study Period: Treatment Cycle/Title:	Screening Period Screening ^b	Treatment Period (3-Week Cycles)								
		1		2		3		4		5 and Beyond ^a
Scheduled Day:	-28 to -1	1 ^c	8	1	8	1	8	1	8	1/8 ^a
Scheduling Window (Days):	N/A	N/A	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3
Serum FSH and estradiol ^l	X									
Tumor markers (CA15-3, CEA, and CA27.29)	X						X ⁿ			X ⁿ
Pregnancy Test – Serum or Urine β-Human Chorionic Gonadotropin (β-hCG)	X ^o									
Laboratory Procedures/Assessments: Analysis performed by central laboratory										
Blood for Genetic Analyses ^p		X								
Blood for RNA Analyses ^q		X		X						X
Blood for Plasma Biomarker Analyses ^q		X		X						X
Blood for Serum Biomarker Analyses ^q		X		X						X
Efficacy Assessments										
Tumor Imaging ^r	X						X ^r			X ^r
Tumor Tissue Collection										
Recently or Newly Obtained Tumor Collection	X ^s									

Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de resultado

O estudo teve duas medidas de resultado primárias, e três medidas de resultado secundárias.

As medidas de resultado primárias foram a sobrevivência livre de progressão, avaliada por comissão de revisão independente, e a sobrevivência global. A sobrevivência livre de progressão foi definida pelo

tempo desde a aleatorização até à progressão objetiva do tumor ou morte, contando o que ocorresse primeiro.

As medidas de resultado secundárias foram a taxa de resposta objetiva, a duração da resposta global, e a taxa de controlo da doença.

Análise estatística

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção-de-tratar.

O estudo foi desenhado para mostrar superioridade de pembrolizumab em relação aos comparadores, nas medidas de resultado primárias.

Estimou-se que seria necessário incluir 828 doentes, numa relação de 2:1, para detetar razão de riscos na sobrevivência livre de progressão de 0,70 na população ITT, de 0,62 na população com $CPS \geq 1$, e 0,60 na população com $CPS \geq 10$, assumindo uma taxa de saídas anual de 30%, com um poder de 89%, a um nível de significância de 0,05 (bilateral). Estimou-se que seriam necessários 634 eventos PFS na população ITT, para detetar uma razão de riscos de 0,70, a um nível de alfa unilateral de 0,111%.

Para controlar o erro de tipo I em 5%, foi usada uma estratégia de testes hierarquizada que seguiu a seguinte sequência: sobrevivência livre de progressão na população com $CPS \geq 10$ (alfa=0,00411) – sobrevivência global na população com $CPS \geq 10$ (alfa 0,01011) – sobrevivência global na população com $CPS \geq 1$ (alfa= 0,0075).

Foram planeadas três análises interinas de eficácia. A primeira análise interina foi uma análise interina de sobrevivência global, e de sobrevivência livre de progressão, estava planeada ter lugar depois de o recrutamento estar concluído, e 9 meses após terem sido aleatorizados 640 doentes, e seria testada na população ITT e na população com $CPS \geq 1$. A Emenda 3 ao protocolo alterou a alocação de alfa (ajustamento para multiplicidade), de modo alocar um alfa inicial à taxa de resposta global nesta análise interina, que permitisse esta análise independentemente das análises subsequentes. A análise interina 2 foi a análise final de sobrevivência livre de progressão, e análise interina de sobrevivência global, e estava prevista ocorrer quando se tivessem observado 185 eventos sobrevivência global na população com $CPS \geq 10$, 523 eventos sobrevivência global na população ITT, e 375 eventos sobrevivência global na população com $CPS \geq 1$. Estimou-se que a segunda análise interina teria lugar cerca de 22 meses após o último doente ter sido aleatorizado. A terceira análise interina foi uma análise interina de sobrevivência

global, e estava planeada ocorrer quando se tivessem observado 210 eventos sobrevivência global na população com $CPS \geq 10$. Estimava-se que ocorresse 30 meses após o último doente ter sido aleatorizado. A análise final foi a análise final de sobrevivência global, e estava planeada ocorrer quando se tivessem observado 664 eventos sobrevivência global na população ITT, e 240 eventos sobrevivência global na população PD-L1 $CPS \geq 10$.

Emendas ao protocolo

O estudo teve 5 Emendas ao protocolo: 6 de Dezembro 2016 (Emenda 1), 5 de fevereiro de 2018 (Emenda 2), 31 de Agosto de 2018 (Emenda 3), 20 de Março de 2019 (Emenda 4), e 4 de Outubro de 2019 (Emenda 5).

A Emenda mais relevante foi a Emenda 5, que definiu que os objetivos, hipóteses, e plano de análise estatística incluíam participantes com tumores com PD-L1 com um limiar de corte mais elevado ($CPS \geq 10$).

Resultados

O estudo teve início a 1 de Agosto de 2016, sendo a data de corte de 13 de Setembro de 2021. O estudo reporta a análise final quando tinham ocorrido 698 eventos sobrevivência global.

Participaram no estudo 209 centros de 29 países.

Fluxo de doentes

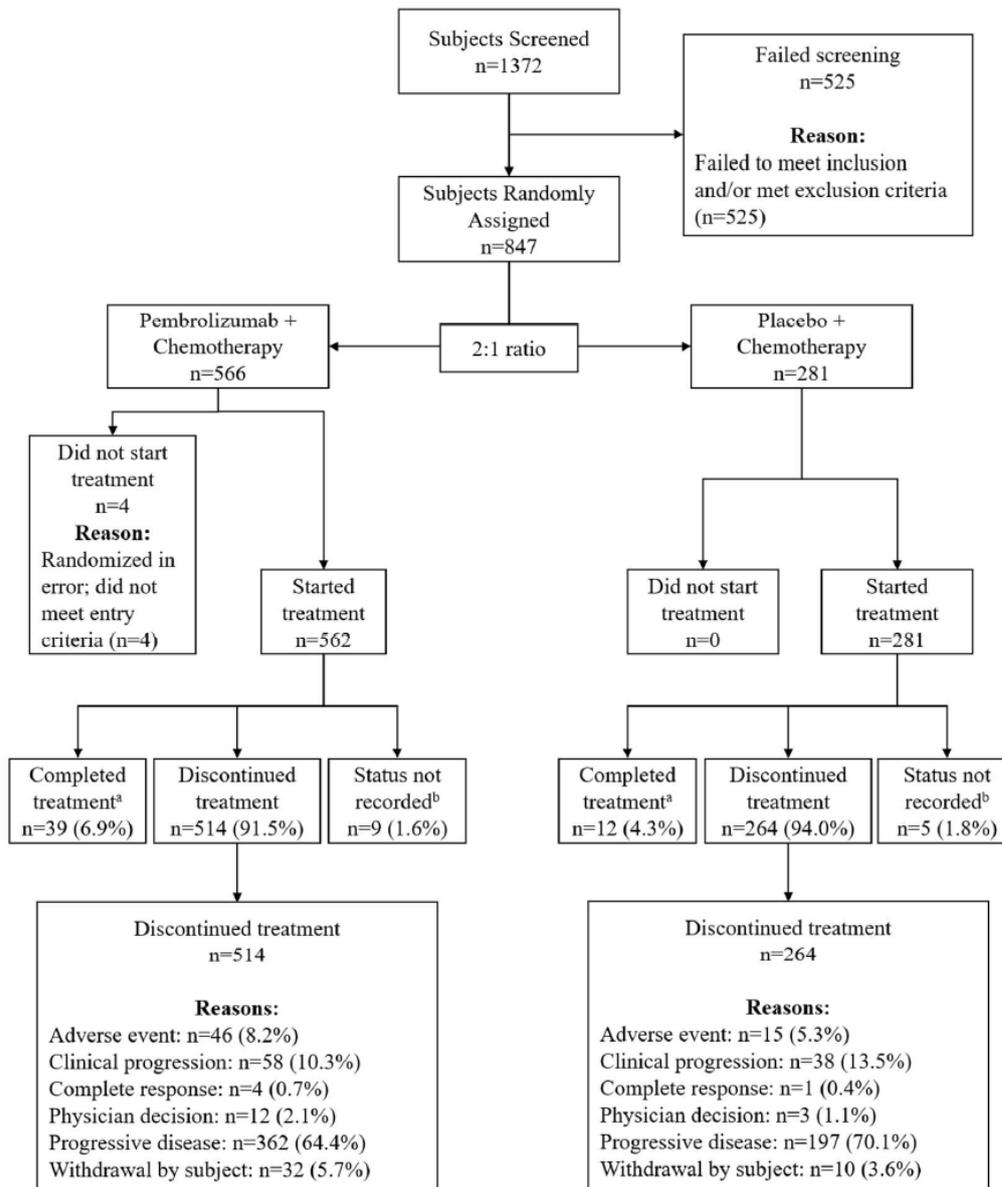
O estudo KEYNOTE-355 (P355V03MK3475)² incluiu 847 doentes com cancro da mama triplo negativo, localmente avançado inoperável ou metastático, sem tratamento prévio para doença avançada, dos quais 566 alocados a pembrolizumab mais quimioterapia, e 281) alocados a quimioterapia. Do total, 514/562 doentes (91,5%) no grupo pembrolizumab, e 264/281 doentes (94,0%) no grupo controlo, descontinuaram tratamento, a maioria por progressão da doença (66,3%). Do total, 468/562 doentes (82,7%) no grupo pembrolizumab, e 239/281 doentes (85,1%) no grupo controlo, saíram precocemente de estudo, a maioria por morte (80,3%).

No estudo KEYNOTE-355, na análise final (data de cut-off 15 de junho de 2021) da população ITT, o tempo mediano de seguimento foi de 44,0 meses no braço de tratamento de pembrolizumab em

combinação com quimioterapia e de 44,4 meses no braço de tratamento de placebo em combinação com quimioterapia.

Estes dados são apresentados na Figura 2.

Figura 2: Fluxo de doentes



^a Subject who have completed treatment with pembrolizumab or placebo.

^b Subjects without a completed study medication discontinuation form or without a completed study disposition form.

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

Os doentes tinham em média 53,3 anos, 100% eram do sexo feminino, 68,4% de raça branca, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

Do total (ITT), 40,1% apresentavam um estado funcional ECOG 1. Estavam medicados com nab-paclitaxel 31,5%, com paclitaxel 13,3%, e com gemcitabina-carboplatina 54,7%. Do total, 24,9% dos doentes apresentavam um PD-L1 inferior a 1, e 38,1% dos doentes apresentavam um PD-L1 superior a 10. Tinham feito tratamento prévio com o mesmo regime de quimioterapia em contexto (neo)adjuvante 21,3% dos doentes. Apresentavam doença metastática de novo 29,8% dos doentes, doença metastática por recorrência da doença 66,9% dos doentes, e recorrência local inoperável 3,0% dos doentes. Apresentavam metástases cerebrais 3,3% dos doentes. Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento. Receberam tratamento subsequente anti-cancro 60,5% dos doentes no grupo pembrolizumab, e 69% dos doentes no grupo controlo.

Eficácia

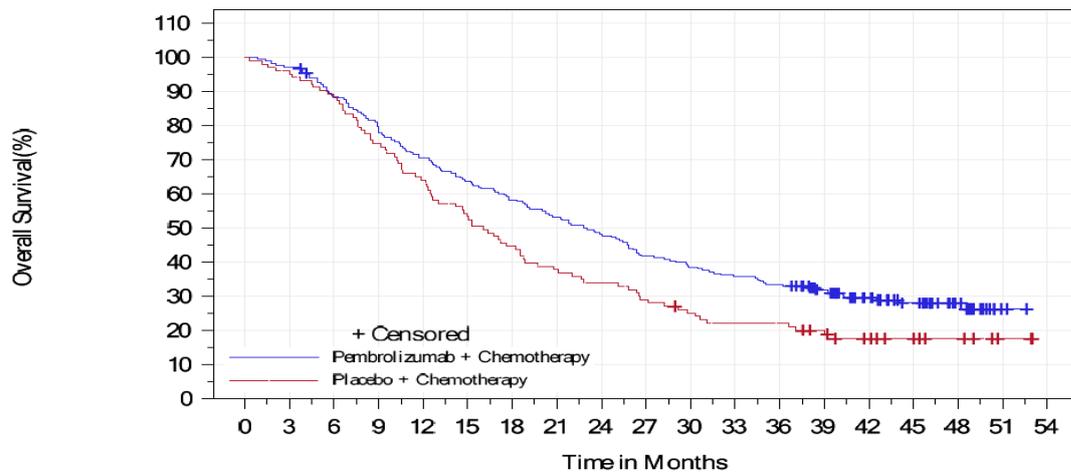
Sobrevivência global na população com PD-L1 CPS ≥ 10

Na população PD-L1 CPS ≥ 10 , à data de corte, tinham ocorrido 239 mortes, 155 mortes (70,5%) no grupo pembrolizumab, e 84 mortes (81,6%) no grupo controlo. O tempo mediano de sobrevivência global foi de 23,0 meses (IC95% 19,0 a 26,3) no grupo pembrolizumab, e 16,1 meses (IC95% 12,6 a 18,8) no grupo controlo (razão de riscos 0,73; IC95% 0,55 a 0,95; $p=0,0093$).

A sobrevivência a 24 meses era de 48,2% (IC95% 41,4 a 54,6) no grupo pembrolizumab, e 34,0% (IC95% 25,0 a 43,1) no grupo controlo.

Estes dados são apresentados na Figura 3.

Figura 3: *sobrevivência global na população com PD-L1 CPS ≥10*



Number of subjects at risk

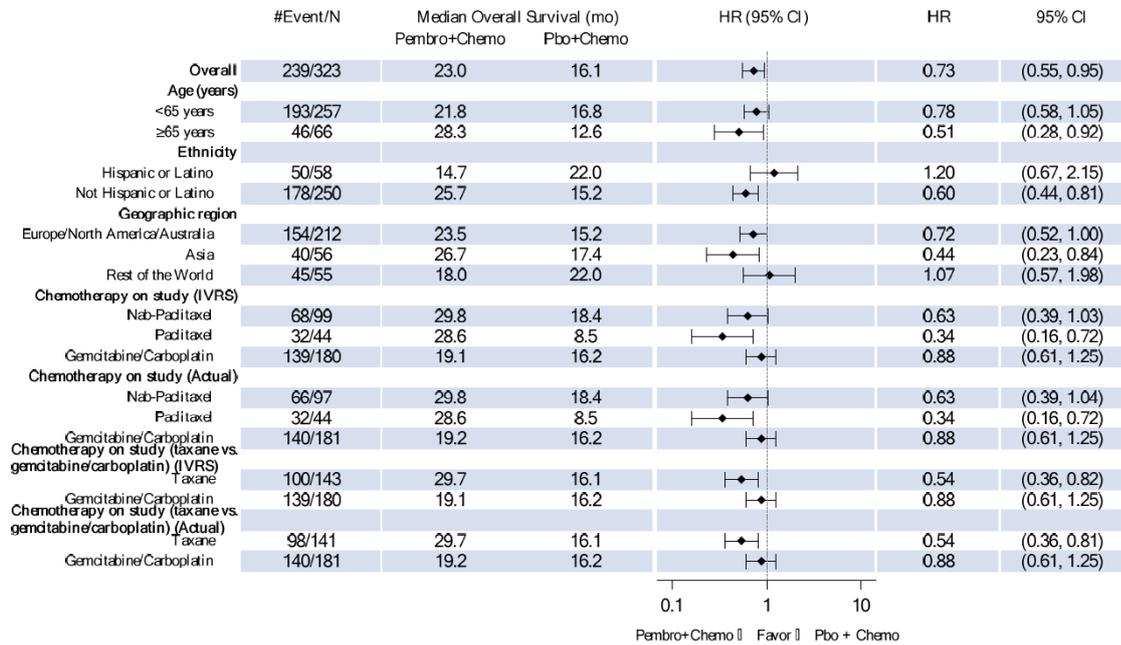
Pembrolizumab + Chemotherapy	220	214	193	171	154	139	127	116	105	91	84	78	73	59	43	31	17	2	0
Placebo + Chemotherapy	103	98	91	77	66	55	46	39	35	30	25	22	22	17	12	8	6	2	0

Database Cutoff Date: 15JUN2021

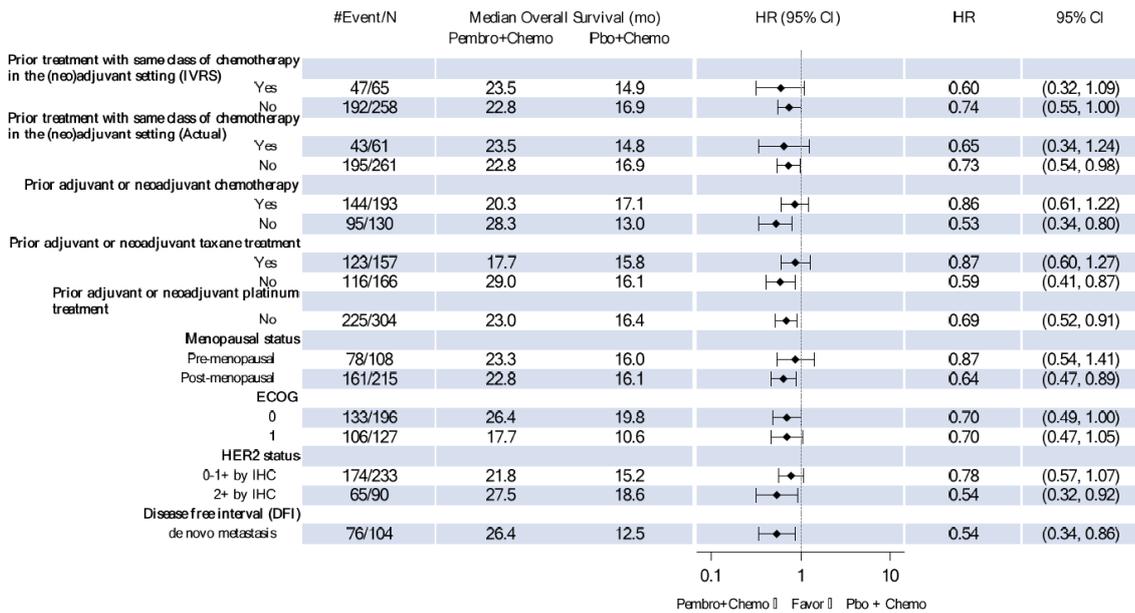
Fonte: Extraído de referência 2

Na Figura 4 apresenta-se o efeito do tratamento na sobrevivência global em subgrupos pré-especificados. O efeito do tratamento parece consistente em todos os subgrupos, sendo favorável a pembrolizumab.

Figura 4: sobrevivência global na população com PD-L1 CPS ≥10 em subgrupos pré-especificados

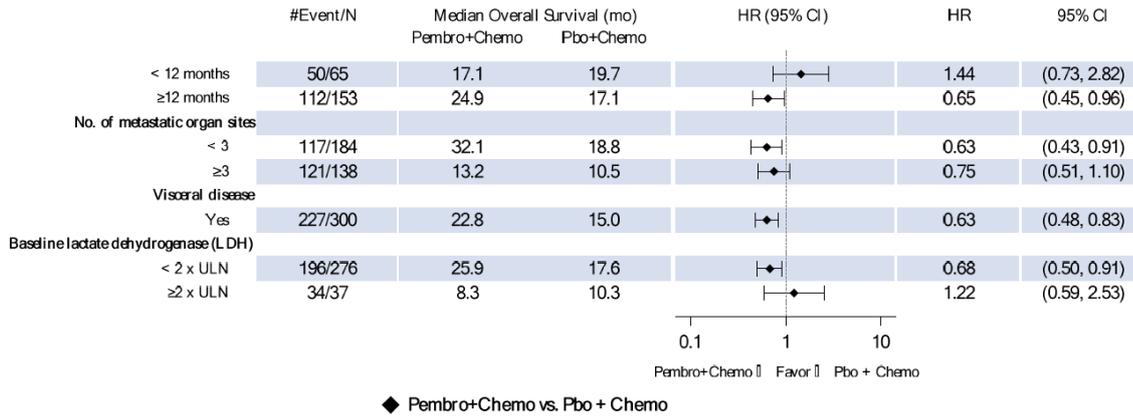


◆ Pembro+Chemo vs. Pbo + Chemo



◆ Pembro+Chemo vs. Pbo + Chemo

Keytruda (Pembrolizumab)



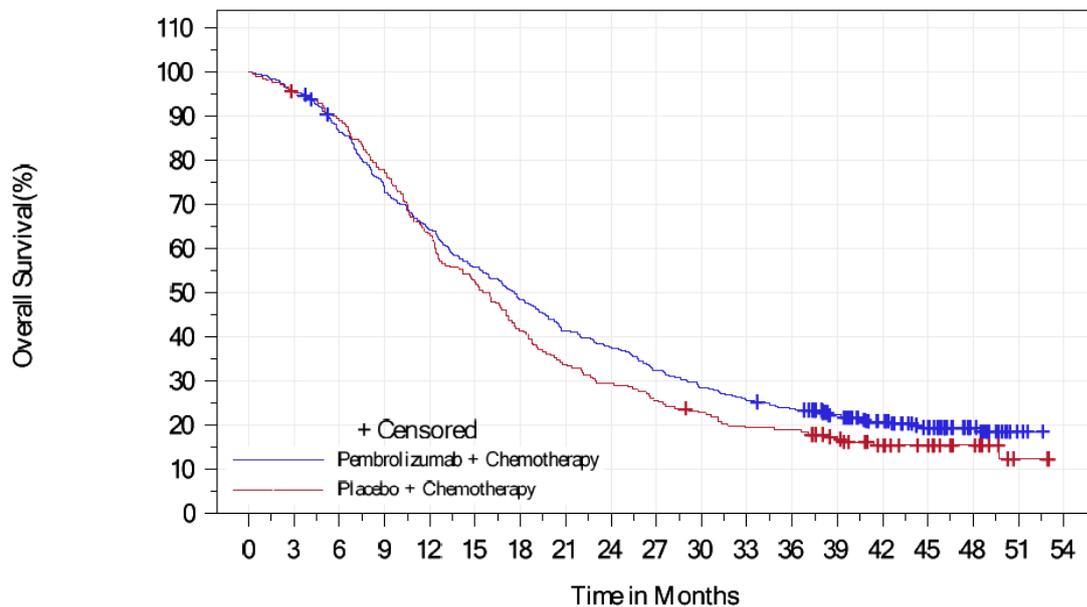
Sobrevivência global na população com PD-L1 CPS ≥1

Na população PD-L1 CPS ≥1, à data de corte, tinham ocorrido 513 mortes, 336 mortes (79,1%) no grupo pembrolizumab, e 177 mortes (83,9%) no grupo controle. O tempo mediano de sobrevivência global foi de 17,6 meses (IC95% 15,5 a 19,5) no grupo pembrolizumab, e 16,0 meses (IC95% 12,8 a 17,4) no grupo controle (razão de riscos 0,86; IC95% 0,72 a 1,04; p= 0,0563).

A sobrevivência a 24 meses era de 37,7% (IC95% 33,1 a 42,3) no grupo pembrolizumab, e 29,5% (IC95% 23,5 a 35,8) no grupo controle.

Estes dados são apresentados na Figura 5.

Figura 5: *sobrevivência global na população com PD-L1 CPS ≥1*



Number of subjects at risk

Pembrolizumab + Chemotherapy	425	406	365	308	271	236	204	175	159	137	120	108	99	80	60	38	21	3	0
Placebo + Chemotherapy	211	200	187	163	133	110	87	71	62	54	47	40	39	30	21	15	10	2	0

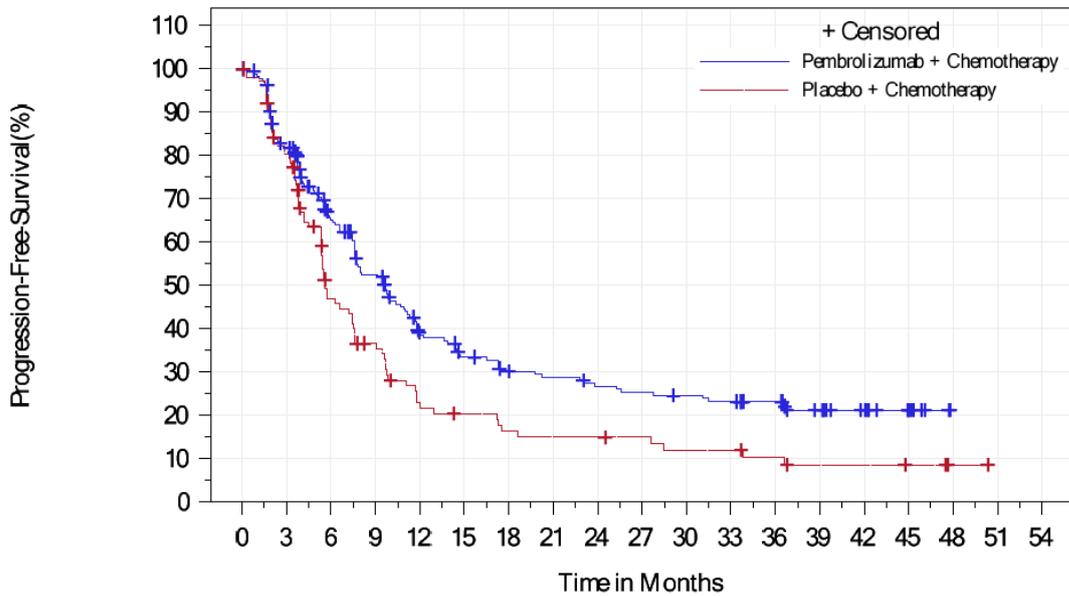
Sobrevivência livre de progressão na população com PD-L1 CPS ≥10

Na população PD-L1 CPS ≥10, à data de corte, tinham ocorrido 225 eventos PFS, 144 eventos PFS (65,5%) no grupo pembrolizumab, e 81 eventos PFS (78,6%) no grupo controlo. O tempo mediano de sobrevivência livre de progressão foi de 9,7 meses (IC95% 7,6 a 11,3) no grupo pembrolizumab, e 5,6 meses (IC95% 5,3 a 7,5) no grupo controlo (razão de riscos 0,66; IC95% 0,50 a 0,88; p= 0,0018).

A sobrevivência livre de progressão a 24 meses era de 39,1% (IC95% 32,0 a 46,1) no grupo pembrolizumab, e 23,0% (IC95% 14,7 a 32,3) no grupo controlo.

Estes dados são apresentados na Figura 6.

Figura 6: *sobrevivência livre de progressão na população com PD-L1 CPS ≥10*



Number of subjects at risk

Pembrolizumab + Chemotherapy	220	173	122	95	63	52	44	42	38	36	34	32	27	19	13	6	0	0	0
Placebo + Chemotherapy	103	80	41	30	18	15	12	11	11	10	8	8	6	4	4	3	1	0	0

Taxa de resposta objetiva na população com PD-L1 CPS ≥10

Neste estudo, a taxa de resposta objetiva foi uma medida avaliada na primeira análise interina, não tendo atingido significado estatístico. Na população PD-L1 CPS ≥10, à data de análise final, a taxa de resposta objetiva era uma medida de resultado meramente exploratória. Apresentaram resposta objetiva 116/220 doentes (52,7%; IC95% 45,9 a 59,5) no grupo pembrolizumab, e 42/116 doentes (40,8%; 31,2 a 50,9) no grupo controlo (diferença 12,1; IC95% 0,4 a 23,4; p nominal 0,0213).

Neste estudo, a taxa de resposta completa foi uma medida exploratória. Na população PD-L1 CPS ≥10, à data de corte, apresentaram resposta completa 38/220 doentes (17,3%; IC95% 12,5 a 22,9) no grupo pembrolizumab, e 14/103 doentes (13,6%; 7,6 a 21,8) no grupo controlo.

Duração da resposta na população com PD-L1 CPS ≥ 10

Neste estudo, a duração da resposta foi uma medida avaliada na segunda análise interina, e foi uma medida meramente exploratória. Na população PD-L1 CPS ≥ 10 , à data de análise final. Na data de análise final, a duração da resposta foi de $2,4 \pm 1,5$ meses no grupo pembrolizumab, e de $3,3 \pm 4,2$ no grupo controlo.

Qualidade de vida (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ BR23, EuroQoL EQ 5D)

A qualidade de vida foi uma medida meramente exploratória. As taxas de resposta ao questionário de qualidade de vida (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ BR23, EuroQoL EQ 5D) foram elevadas no basal ($\sim 93\%$) mas reduziram-se significativamente com o tempo, sendo às 15 semanas de $\sim 70\%$, e após essa data inferior a 60%.

De acordo com o TAIM, os resultados destes questionários sugerem que a adição de pembrolizumab não diminuiu a qualidade de vida, mas a natureza exploratória destas análises, e as limitações desta evidência (que incluem dados de resultado incompletos) tornam os resultados não interpretáveis.

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 554/562 doentes (98,6%) no grupo pembrolizumab, e em 276/281 doentes (98,2%) no grupo controlo.

Observaram-se eventos adversos graves em 169/562 doentes (30,1%) no grupo pembrolizumab, e em 67/281 doentes (23,8%) no grupo controlo. Observaram-se eventos adversos graves relacionados com o tratamento em 100/562 doentes (17,8%) no grupo pembrolizumab, e em 34/281 doentes (12,1%) no grupo controlo.

Observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5 em 438/562 doentes (77,9%) no grupo pembrolizumab, e em 207/281 doentes (73,7%) no grupo controlo.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 115/562 doentes (20,5%) no grupo pembrolizumab, e em 38/281 doentes (13,5%) no grupo controlo. Descontinuaram tratamento por eventos adversos

Keytruda (Pembrolizumab)

relacionados com o tratamento 103/562 doentes (18,3%) no grupo pembrolizumab, e em 31/281 doentes (11,0%) no grupo controlo.

Observaram-se 2 mortes (0,4%) relacionadas com o tratamento no grupo pembrolizumab, e nenhuma morte (0%) no grupo controlo.

Eventos adversos mais frequentes, em que se observaram diferenças entre grupos de tratamento entre o grupo pembrolizumab e o grupo controlo, foram aumento das transaminases (25,3% vs 19,6%), redução no número de neutrófilos (22,8% vs 26,7%), artralgia (21,5% vs 17,8%), diminuição do apetite (21,4% vs 14,2%), cefaleias (19,9% vs 23,8%), rash (19,6% vs 12,1%), hipotireoidismo (15,8% vs 3,2%), e prurido (15,1% vs 11,4%).

Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5: *eventos adversos mais frequentes*

	Pembrolizumab + Chemotherapy		Placebo + Chemotherapy	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	562		281	
with one or more adverse events	554	(98.6)	276	(98.2)
with no adverse events	8	(1.4)	5	(1.8)
Anaemia	300	(53.4)	143	(50.9)
Nausea	251	(44.7)	132	(47.0)
Neutropenia	233	(41.5)	109	(38.8)
Alopecia	190	(33.8)	97	(34.5)
Fatigue	180	(32.0)	97	(34.5)
Diarrhoea	157	(27.9)	66	(23.5)
Constipation	155	(27.6)	77	(27.4)
Vomiting	145	(25.8)	63	(22.4)
Alanine aminotransferase increased	142	(25.3)	55	(19.6)
Aspartate aminotransferase increased	134	(23.8)	47	(16.7)
Neutrophil count decreased	128	(22.8)	75	(26.7)
Arthralgia	121	(21.5)	50	(17.8)
Decreased appetite	120	(21.4)	40	(14.2)
Cough	117	(20.8)	49	(17.4)
Thrombocytopenia	116	(20.6)	57	(20.3)
Leukopenia	114	(20.3)	50	(17.8)
Headache	112	(19.9)	67	(23.8)
Rash	110	(19.6)	34	(12.1)
Asthenia	107	(19.0)	48	(17.1)
White blood cell count decreased	106	(18.9)	54	(19.2)
Pyrexia	104	(18.5)	56	(19.9)
Platelet count decreased	90	(16.0)	44	(15.7)
Hypothyroidism	89	(15.8)	9	(3.2)
Pruritus	85	(15.1)	32	(11.4)
Back pain	73	(13.0)	42	(14.9)
Dyspnoea	69	(12.3)	38	(13.5)
Oedema peripheral	66	(11.7)	29	(10.3)
Neuropathy peripheral	62	(11.0)	35	(12.5)
Upper respiratory tract infection	59	(10.5)	25	(8.9)
Myalgia	58	(10.3)	34	(12.1)

Fonte: Extraído de referência 2

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de pembrolizumab em combinação com quimioterapia foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, pembrolizumab em combinação com quimioterapia mostrou benefício adicional em relação a quimioterapia em termos de sobrevivência global e sobrevida livre de progressão, não tendo demonstrado benefício adicional em termos de qualidade de vida, taxa de

resposta global, ou duração da resposta. Pembrolizumab em combinação com quimioterapia esteve associado a maior toxicidade do que quimioterapia isoladamente.

Em relação à sobrevivência global, na população PD-L1 CPS ≥ 10 , à data de corte, tinham ocorrido 239 mortes, 155 mortes (70,5%) no grupo pembrolizumab, e 84 mortes (81,6%) no grupo controlo. O tempo mediano de sobrevivência global foi de 23,0 meses (IC95% 19,0 a 26,3) no grupo pembrolizumab, e 16,1 meses (IC95% 12,6 a 18,8) no grupo controlo (razão de riscos 0,73; IC95% 0,55 a 0,95; $p = 0,0093$), uma diferença mediana de 6,9 meses. A sobrevivência a 24 meses foi de 48,2% (IC95% 41,4 a 54,6) no grupo pembrolizumab, e 34,0% (IC95% 25,0 a 43,1) no grupo controlo.

Em relação à sobrevivência livre de progressão, na população PD-L1 CPS ≥ 10 , à data de corte, tinham ocorrido 225 eventos PFS, 144 eventos PFS (65,5%) no grupo pembrolizumab, e 81 eventos PFS (78,6%) no grupo controlo. O tempo mediano de sobrevivência livre de progressão foi de 9,7 meses (IC95% 7,6 a 11,3) no grupo pembrolizumab, e de 5,6 meses (IC95% 5,3 a 7,5) no grupo controlo (razão de riscos 0,66; IC95% 0,50 a 0,88; $p = 0,0018$). A sobrevivência livre de progressão a 24 meses era de 39,1% (IC95% 32,0 a 46,1) no grupo pembrolizumab, e 23,0% (IC95% 14,7 a 32,3) no grupo controlo.

Observaram-se eventos adversos graves em 30,1% dos doentes no grupo pembrolizumab, e em 23,8% dos doentes no grupo controlo. Observaram-se eventos adversos graves relacionados com o tratamento em 17,8% dos doentes no grupo pembrolizumab, e em 12,1% no grupo controlo. Observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5 em 77,9% dos doentes no grupo pembrolizumab, e em 73,7% dos doentes no grupo controlo.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 20,5% dos doentes no grupo pembrolizumab, e 13,5% dos doentes no grupo controlo. Descontinuaram tratamento por eventos adversos relacionados com o tratamento 18,3% dos doentes no grupo pembrolizumab, e 11,0% dos doentes no grupo controlo.

Observaram-se 2 mortes (0,4%) relacionadas com o tratamento no grupo pembrolizumab, e nenhuma morte (0%) no grupo controlo.

7. Qualidade da evidência submetida

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

A certeza da evidência foi classificada como baixa para todas as medidas de eficácia, e como moderada para as medidas de segurança (Tabela 6).

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

Tabela 6 - Avaliação da certeza de resultados

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Sobrevida Global	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não claro*	Não**	Sim	NA	baixa	1
Sobrevida Livre de Progressão	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não claro*	Não**	Sim	NA	baixa	1
Taxa de Resposta	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não claro*	Não**	Sim	NA	baixa	1
Duração de resposta	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não claro*	Não**	Sim	NA	baixa	1
Qualidade de vida	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não claro*	Não**	Sim	NA	muito baixa	1
Eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	NA	moderada	1
Eventos adversos grau 3 ou 4	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	NA	moderada	1
Descontinuação de tratamento por toxicidade	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	NA	moderada	1
Mortalidade associada ao fármaco	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	NA	moderada	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema nessa dimensão

* Não é claro se as alterações no protocolo de estudo (avaliação do efeito do tratamento na população com CPS \geq 10) não foram determinadas por inspeção de dados

** Estudo não permitiu comparar o regime de pembrolizumab com cada um dos regimes comparadores selecionados, mas com um regime misto

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de pembrolizumab “em combinação com quimioterapia para o tratamento de cancro da mama triplo-negativo recorrente irressecável ou metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS \geq 10 não previamente tratado.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de pembrolizumab em combinação com quimioterapia, numa única população (doentes adultos com cancro da mama triplo-negativo recorrente irressecável ou metastático cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS \geq 10 não previamente tratados), em que a intervenção era pembrolizumab em combinação com quimioterapia (nab-paclitaxel, paclitaxel, ou gemcitabina-carboplatina), e os comparadores eram quimioterapia à base de antraciclinas, quimioterapia à base de taxanos, e quimioterapia à base de platina.

O TAIM submeteu ainda uma revisão sistemática da literatura³ para identificar estudos aleatorizados que permitissem avaliar a eficácia relativa de pembrolizumab mais quimioterapia em relação aos comparadores selecionados na matriz de avaliação.

A revisão sistemática identificou 8 estudos: um estudo comparando paclitaxel com nab-paclitaxel e com ixabepilona mais bevacizumab no tratamento de primeira linha de doentes com cancro da mama com recorrência local ou metastático (estudo CALGB 40502/NCCTG N063H – Alliance); um estudo comparando paclitaxel mais bevacizumab com paclitaxel no tratamento de primeira linha do cancro da mama metastático (estudo E2100); um estudo comparando atezolizumab mais nab-paclitaxel com nab-paclitaxel no tratamento de primeira linha de doentes com cancro da mama triplo negativo com recorrência local ou metastático (estudo IMpassion 130); um estudo comparando nab-paclitaxel com docetaxel no tratamento de primeira linha de doentes com cancro da mama metastático HER2 negativo; um estudo que comparou pembrolizumab em combinação com quimioterapia (nab-paclitaxel, paclitaxel, ou gemcitabina mais carboplatina) com quimioterapia no tratamento de primeira linha de doentes com cancro da mama triplo negativo com recorrência local ou metastático (KEYNOTE-355); um estudo que comparou bevacizumab mais paclitaxel com paclitaxel no tratamento de primeira linha de cancro da mama metastático HER2-negativo (estudo MERiDiAN); um estudo que comparou nab-paclitaxel mais carboplatina ou gemcitabina com gemcitabina mais carboplatina no tratamento de

primeira linha de cancro da mama metastático triplo negativo (estudo tnAcity); e um estudo que comparou carboplatina com docetaxel no tratamento de primeira linha de cancro da mama avançado triplo negativo (estudo TNT).

Foi depois feita uma meta-análise em rede que permitisse uma comparação com os comparadores de interesse. As redes de evidência foram construídas baseadas no pressuposto de que o estado PD-L1 só era relevante nos tratamentos dirigidos a PD-L1. Assim, em 6 dos 8 estudos o estado PD-L1 não foi avaliado. Foi discutida esta questão e concluiu-se que tendo em conta a indicação em avaliação (doentes adultos com cancro da mama triplo-negativo recorrente irressecável ou metastático cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS ≥ 10 não previamente tratados), os resultados desta meta-análise em rede não eram informativos para a tomada de decisão, uma vez que não se referem a uma população cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS ≥ 10 .

Assim, foi considerado que o estudo KEYNOTE-355 (P355V03MK3475) representava a melhor evidência disponível.

O estudo KEYNOTE-355 foi um estudo multicêntrico (209 centros de 29 países; Europa, América do Norte, Ásia, Austrália, Nova Zelândia, América Latina), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 847 doentes com cancro da mama triplo negativo, localmente avançado inoperável ou metastático, sem tratamento prévio para doença avançada, que aleatorizou os doentes, na proporção de 2:1, para receberem pembrolizumab na dose de 200 mg a cada três semanas em combinação com quimioterapia (nab-paclitaxel, paclitaxel, ou gemcitabina mais carboplatina), ou quimioterapia (nab-paclitaxel, paclitaxel, ou gemcitabina mais carboplatina), e avaliou a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global. Assim, este estudo não permitiu comparar o regime de pembrolizumab com cada um dos regimes comparadores selecionados, mas com um regime misto, em que 54,7% dos doentes receberam gemcitabina-carboplatina, 31,5% dos doentes nab-paclitaxel, e 13,3% dos doentes paclitaxel. Nenhum doente recebeu um regime de quimioterapia à base de antraciclinas. Este facto dificulta a interpretação dos resultados. Foi discutida esta questão e considerou-se que a evidência submetida era uma fonte razoável de informação para a tomada de decisão.

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos, com cancro da mama triplo negativo, localmente recorrente inoperável não tratável com intenção curativa ou metastático, sem tratamento prévio para doença avançada/metastática. O diagnóstico de cancro da mama triplo negativo foi confirmado

centralmente utilizando os critérios das recomendações da ASCO/CAP. Se indicado, os doentes tinham de ter completado tratamento, com intenção curativa, para cancro da mama estádios I a III, e 6 ou mais meses depois apresentaram recorrência local ou metastática. Para serem incluídos os doentes tinham de ter sido tratados com antraciclina no contexto (neo)adjuvante, se tivessem recebido tratamento sistémico no contexto (neo)adjuvante, a menos que as antraciclina estivessem contraindicadas ou não fossem consideradas a melhor opção de tratamento pelo seu médico. Os doentes tinham de apresentar doença mensurável pelo RECIST 1.1, um estado funcional ECOG de 0 ou 1, e uma expectativa de vida de pelo menos 12 semanas.

Pembrolizumab em combinação com quimioterapia mostrou benefício adicional em relação a quimioterapia em termos de sobrevivência global e sobrevida livre de progressão, não tendo demonstrado benefício adicional em termos de qualidade de vida, taxa de resposta global, ou duração da resposta.

Em relação à sobrevivência global, na população PD-L1 CPS ≥ 10 , à data de corte (15 de Junho de 2021), tinham ocorrido 239 mortes, 155 mortes (70,5%) no grupo pembrolizumab, e 84 mortes (81,6%) no grupo controlo. O tempo mediano de sobrevivência global foi de 23,0 meses (IC95% 19,0 a 26,3) no grupo pembrolizumab, e 16,1 meses (IC95% 12,6 a 18,8) no grupo controlo (razão de riscos 0,73; IC95% 0,55 a 0,95; $p = 0,0093$), uma diferença mediana de 6,9 meses. A sobrevivência a 24 meses foi de 48,2% (IC95% 41,4 a 54,6) no grupo pembrolizumab, e 34,0% (IC95% 25,0 a 43,1) no grupo controlo. A sobrevivência global na população com PD-L1 CPS ≥ 1 não mostrou diferença estatisticamente significativa entre grupos de tratamento, e a sobrevivência global na população ITT não foi testada devido à estratégia de multiplicidade. O limite superior do intervalo de confiança 95% da razão de riscos (0,95) classifica a magnitude do efeito do tratamento como 'menor'.

Em relação à sobrevivência livre de progressão, na população PD-L1 CPS ≥ 10 , mostrou uma diferença com significado estatístico à data de análise final da PFS (segunda análise interina). À data de análise final (15 de Junho de 2021), tinham ocorrido 225 eventos PFS, 144 eventos PFS (65,5%) no grupo pembrolizumab, e 81 eventos PFS (78,6%) no grupo controlo. O tempo mediano de sobrevivência livre de progressão foi de 9,7 meses (IC95% 7,6 a 11,3) no grupo pembrolizumab, e de 5,6 meses (IC95% 5,3 a 7,5) no grupo controlo (razão de riscos 0,66; IC95% 0,50 a 0,88; p nominal = 0,0018). A sobrevivência livre de progressão a 24 meses era de 39,1% (IC95% 32,0 a 46,1) no grupo pembrolizumab, e 23,0% (IC95% 14,7 a 32,3) no grupo controlo.

Pembrolizumab em combinação com quimioterapia esteve associado a maior toxicidade do que quimioterapia isoladamente. Observaram-se eventos adversos graves em 30,1% dos doentes no grupo pembrolizumab, e em 23,8% dos doentes no grupo controlo. Observaram-se eventos adversos graves relacionados com o tratamento em 17,8% dos doentes no grupo pembrolizumab, e em 12,1% no grupo controlo. Observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5 em 77,9% dos doentes no grupo pembrolizumab, e em 73,7% dos doentes no grupo controlo. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 20,5% dos doentes no grupo pembrolizumab, e 13,5% dos doentes no grupo controlo. Descontinuaram tratamento por eventos adversos relacionados com o tratamento 18,3% dos doentes no grupo pembrolizumab, e 11,0% dos doentes no grupo controlo. Observaram-se 2 mortes (0,4%) relacionadas com o tratamento no grupo pembrolizumab, e nenhuma morte (0%) no grupo controlo.

O estudo incluiu três subpopulações de doentes com cancro da mama triplo negativo: doentes com PD-L1 CPS inferior a 1, doentes com PD-L1 CPS superior a 1, e doentes com PD-L1 CPS superior a 10. O protocolo inicial não incluía a população com PD-L1 CPS ≥ 10 , tendo esta sido introduzida pela Emenda número 5. O estudo teve várias emendas ao protocolo em que a medida de resultado primária se previa ser avaliada em diferentes subpopulações: população com PD-L1 CPS superior a 1, e população com PD-L1 CPS superior a 10. A versão final do protocolo (após a Emenda 5) definiu como medidas de resultado primário a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão na população com PD-L1 CPS superior a 10. Para permitir estas mudanças no protocolo o TAIM definiu inicialmente de forma muito larga os critérios de superioridade em relação ao comparador: considerou-se que o estudo cumpria o seu objetivo primário se a combinação de pembrolizumab e quimioterapia fosse superior a quimioterapia isoladamente, em termos de sobrevivência livre de progressão ou de sobrevivência global, na população global ou na população com tumor PD-L1 positivo, fosse CPS ≥ 1 ou CPS ≥ 10 . No entanto, não é claro se estas mudanças no protocolo de estudo foram determinadas por inspeção de dados (a primeira análise interina tinha tido lugar a 18 de Outubro de 2018). De notar, o estudo teria sido um estudo negativo se o efeito do tratamento tivesse sido primariamente avaliado na população ITT, ou na população com PD-L1 CPS ≥ 1 .

A indicação aprovada é para o tratamento de cancro da mama triplo-negativo recorrente irrissecável ou metastático. Contudo, no estudo KEYNOTE-355, apresentavam doença metastática de novo 29,8% dos doentes, doença metastática por recorrência da doença 66,9% dos doentes, e recorrência local inoperável 3,0% dos doentes. Dado o pequeno número de doentes com recorrência local inoperável, o benefício adicional de pembrolizumab nesta subpopulação está associado a elevado grau de incerteza.

No estudo KEYNOTE-355, a aleatorização foi estratificada por quimioterapia (taxano vs platina), estado tumoral ($CPS \geq 1$ vs < 1), e tratamento prévio com fármacos da mesma classe de quimioterapia no contexto (neo)adjuvante (sim vs não). A aleatorização não foi estratificada para $CPS \geq 10$. Contudo, após a Emenda 5, a superioridade de pembrolizumab foi avaliada na população com PD-L1 $CPS \geq 10$. Assim, a aleatorização não assegurou o equilíbrio das características basais nesta subpopulação. Adicionalmente, e como o TAIM apenas descreve as características basais da população ITT, não foi possível avaliar a existência de eventuais desequilíbrios nas características basais dos dois braços de tratamento na população com PD-L1 $CPS \geq 10$, que pudessem favorecer pembrolizumab.

Constatou-se que o estudo KEYNOTE-355 sugeriu a existência de benefício adicional menor do regime de pembrolizumab em relação ao regime comparador.

Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de pembrolizumab “em combinação com quimioterapia para o tratamento de cancro da mama triplo-negativo recorrente irresssecável ou metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um $CPS \geq 10$ não previamente tratado.

Concluiu-se que existe sugestão de que pembrolizumab em combinação com quimioterapia apresentou benefício adicional menor em relação a quimioterapia isoladamente (nab-paclitaxel, paclitaxel, e gemcitabina-carboplatina).

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

Um estudo multicêntrico (209 centros de 29 países), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 847 doentes com cancro da mama triplo negativo, localmente avançado inoperável ou metastático, sem tratamento prévio para doença avançada, que aleatorizou os doentes, na proporção de 2:1, para receberem pembrolizumab na dose de 200 mg a cada três semanas em combinação com quimioterapia (nab-paclitaxel, paclitaxel, ou gemcitabina mais carboplatina), ou quimioterapia isoladamente (nab-paclitaxel, paclitaxel, ou gemcitabina mais carboplatina), mostrou benefício adicional de pembrolizumab mais quimioterapia em relação a quimioterapia isoladamente em termos de sobrevivência global e sobrevida livre de progressão, na população com PD-L1 $CPS \geq 10$. Em relação à sobrevivência global na população PD-L1 $CPS \geq 10$, o tempo mediano de sobrevivência global foi de 23,0

meses (IC95% 19,0 a 26,3) no grupo pembrolizumab, e 16,1 meses (IC95% 12,6 a 18,8) no grupo controlo (razão de riscos 0,73; IC95% 0,55 a 0,95; $p=0,0093$), uma diferença mediana de 6,9 meses.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de pembrolizumab “em combinação com quimioterapia para o tratamento de cancro da mama triplo-negativo recorrente irressecável ou metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um CPS ≥ 10 não previamente tratado.

Concluiu-se que existe sugestão de que pembrolizumab em combinação com quimioterapia apresentou valor terapêutico acrescentado menor em relação a quimioterapia isoladamente (nab-paclitaxel, paclitaxel, e gemcitabina-carboplatina).

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

Um estudo multicêntrico (209 centros de 29 países), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 847 doentes com cancro da mama triplo negativo, localmente avançado inoperável ou metastático, sem tratamento prévio para doença avançada, que aleatorizou os doentes, na proporção de 2:1, para receberem pembrolizumab na dose de 200 mg a cada três semanas em combinação com quimioterapia (nab-paclitaxel, paclitaxel, ou gemcitabina mais carboplatina), ou quimioterapia isoladamente (nab-paclitaxel, paclitaxel, ou gemcitabina mais carboplatina), mostrou benefício adicional de pembrolizumab mais quimioterapia em relação a quimioterapia isoladamente em termos de sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão, na população com PD-L1 CPS ≥ 10 . Em relação à sobrevivência global na população PD-L1 CPS ≥ 10 , o tempo mediano de sobrevivência global foi de 23,0 meses (IC95% 19,0 a 26,3) no grupo pembrolizumab, e 16,1 meses (IC95% 12,6 a 18,8) no grupo controlo (razão de riscos 0,73; IC95% 0,55 a 0,95; $p=0,0093$), uma diferença mediana de 6,9 meses.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento pembrolizumab, em combinação com quimioterapia, no tratamento de cancro da mama triplo-negativo recorrente irressecável ou metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um $CPS \geq 10$ e que não receberam anteriormente quimioterapia para doença metastática.

Foi considerada, no caso base, numa combinação de comparadores, nomeadamente quimioterapia (QT) por paclitaxel e gemcitabina + carboplatina numa proporção de 67% e 33%. Ora, as recomendações metodológicas para avaliação económica não recomendam esta abordagem, pelo facto de se assumir um comparador que não existe. No entanto, foram utilizados comparadores alternativos em análises de cenário, tendo sido considerado que deve ser utilizado como valor de referência, para a tomada de decisão, a comparação com gemcitabina + carboplatina.

O horizonte temporal da análise económica foi 20 anos, o que poderá ser considerado equivalente ao tempo de vida dos doentes já que ao fim desse período apenas se encontram vivos 2% e 1% dos doentes inicialmente tratados com pembrolizumab em combinação com quimioterapia e quimioterapia.

Foi desenvolvido um modelo de análise de sobrevivência particionada com 3 estádios: Livre de progressão (PF), Progressão de doença (PD); e morte. O efeito terapêutico foi modelizado através do impacto das diferentes alternativas terapêuticas na sobrevivência global (OS) e livre de progressão (PFS), no tempo em tratamento (TOT), e na taxa de eventos adversos (EA).

O proponente estimou utilidades para uso no modelo de acordo com dados de EQ-5D-3L recolhidos no ensaio KEYNOTE-355 e mapeados para EQ-5D-5L de acordo com a literatura.

As categorias de recursos considerados no modelo foram as seguintes: (1) aquisição dos medicamentos; (2) administração dos medicamentos; (3) tratamento subsequente; (4) estádios de saúde; (5) tratamento de EA. As fontes de evidência para as estimativas de recurso de saúde variaram dependendo da categoria de custos: o estudo KEYNOTE-355 (utilizado para informar o consumo de recursos nas categorias 1, 2, 3 e 5) e os resultados de um painel de peritos (para informar os consumos de recursos na categoria 4).

O estudo apresenta várias fragilidades. Em primeiro lugar, a aleatorização do estudo KEYNOTE-355 não foi estratificada para $CPS \geq 10$ e, como tal, o equilíbrio das características basais nesta subpopulação não

é garantido pela aleatorização, havendo um possível viés na medição da eficácia. Em segundo lugar, a medição da qualidade de vida assumiu uma duração e desutilidade igual para todos os EA. Em terceiro lugar, foi imposta uma duração máxima de tratamento de 2 anos, aplicada no ensaio, mas que dificilmente poderá corresponder à prática clínica real. Em quarto lugar, a medição de recursos humanos foi em larga medida assegurada através de um painel de peritos cuja composição é questionável, com um método de eliciação questionável também.

Considerando os resultados de custo-efetividade, e as diversas falhas no modelo geradoras de incerteza, estima-se que o medicamento não é custo-efetivo no contexto português, devendo apenas ser financiado mediante uma redução substancial do seu preço.

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

11. Conclusões

Concluiu-se que existe sugestão de que pembrolizumab em combinação com quimioterapia apresentou valor terapêutico acrescentado menor em relação a quimioterapia isoladamente (nab-paclitaxel, paclitaxel, e gemcitabina-carboplatina).

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

Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (pembrolizumab em associação com quimioterapia). INFARMED IP. Versão 1.0. 7/02/2022

Clinical Study Report. A randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab (MK-3475) plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple negative breast cancer -- (KEYNOTE-355). 17 September 2021

PRECISIONheor. Systematic literature review and network meta-analysis of interventions for the first-line treatment of locally recurrent inoperable, or metastatic triple-negative breast cancer. Technical Report. Version 2. 23 November 2021