

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

KEYTRUDA (PEMBROLIZUMAB)

Em monoterapia no tratamento adjuvante de adultos com carcinoma de células renais com risco de recorrência aumentado após nefrectomia ou após nefrectomia e ressecção de lesões metastáticas

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

24/07/2023

Keytruda (Pembrolizumab)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 18/07/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Pembrolizumab

Nome do medicamento: Keytruda

Apresentações:

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

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

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Keytruda em monoterapia está indicado para o tratamento adjuvante de adultos com carcinoma de células renais com risco de recorrência aumentado após nefrectomia ou após nefrectomia e ressecção de lesões metastáticas, com componente de células claras.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA: O medicamento Keytruda (Pembrolizumab) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público em monoterapia, para o tratamento adjuvante de adultos com carcinoma de células renais com risco de recorrência aumentado após nefrectomia ou após nefrectomia e ressecção de lesões metastáticas.

Face a placebo, pembrolizumab foi sugestivo de apresentar Valor Terapêutico Acrescentado não quantificável em doentes com carcinoma renal com componente de células claras.

RESTRICÇÕES AO FINANCIAMENTO: uma vez que a evidência apresentada apenas incluiu doentes com carcinoma renal com **componente de células claras**, o financiamento foi restrito a esta população de doentes, sendo, portanto, a indicação financiada a seguinte: *Keytruda em monoterapia está indicado para o tratamento adjuvante de adultos com carcinoma de células renais com risco de recorrência aumentado após nefrectomia ou após nefrectomia e ressecção de lesões metastáticas, com componente de células claras.*

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 é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado o seu financiamento pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS). Esta recomendação esta condicional à submissão por parte do titular de AIM de evidência adicional relativa a SG do estudo pivotal KEYNOTE-564.

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 carcinoma de células renais representa cerca de 3% de todos os cancros. Nas últimas 2 décadas, tem-se verificado um aumento da incidência, com cerca de 99.200 novos casos e 39.100 mortes relacionadas com o cancro renal na União Europeia em 2018, sendo que se tem observado um plateau nos últimos anos.^{1,2}

A incidência de cancro renal tem uma grande variação geográfica, com taxas de incidência mais elevadas observadas na Europa, América do Norte e Austrália/Nova Zelândia, e com taxas de incidência mais baixas na Ásia.³

Em Portugal, a incidência estimada para 2020 (segundo dados do GLOBOCAN 2020) foi de 1191 casos, sendo o 14º cancro mais comum, com 534 mortes por cancro do rim nesse ano. Prevê-se uma prevalência aos 5 anos de 3379 casos em Portugal.⁴

A mortalidade por cancro renal tem estabilizado e este padrão tem sido atribuído ao diagnóstico incidental associado ao uso mais frequente de exames complementares de diagnóstico como a ecografia e a TC, com deteção de tumores mais pequenos e potencialmente curáveis.²

O carcinoma de células renais é a lesão sólida mais frequente no rim e corresponde a cerca de 90% das neoplasias no rim. Há um predomínio masculino (1.5:1) e uma maior incidência na população mais velha (pico de incidência entre os 60 e 70 anos).¹

Os três tipos principais de carcinoma de células renais são: carcinoma de células claras (que corresponde a 80% dos casos nos adultos), carcinoma papilar (tipo I e tipo II) e cromóforo.²

Fatores de risco estabelecidos para o carcinoma de células renais incluem a obesidade, a hipertensão arterial e o tabagismo.^{1,5} Doentes com doença renal terminal também têm uma maior incidência de carcinoma de células renais quando comparado com a população em geral.⁵ Além disso, ter um familiar em primeiro grau afetado também aumenta o risco para carcinoma de células renais. Considera-se que 5-8% dos casos de carcinoma de células renais sejam hereditários (sendo a mediana da idade ao diagnóstico nos casos hereditários de 37 anos).¹

São exemplos de síndromes hereditárias associadas a um aumento de risco para carcinoma de células renais a síndrome de Von Hippel-Lindau (a mais comum), síndrome de Birt-Hogg-Dube, cancro renal papilar hereditário, leiomiomatose hereditária e cancro papilar renal hereditário, entre outras.¹

O prognóstico depende sobretudo do estágio da doença. Os doentes com tumores no estágio pT1 ou pT2 (confinado ao órgão) têm melhor prognóstico, com taxas de sobrevivência aos 5 anos após nefrectomia de 71 a 97%. No entanto, até 20% dos doentes têm uma recidiva metastática.^{5,6} Nos doentes com tumores localmente avançados, a taxa de sobrevivência aos 5 anos diminui para 20 a 53%, e após metastização é inferior a 10%.⁵

A abordagem terapêutica do cancro do rim localizado baseia-se na nefrectomia (parcial, simples ou radical) e não existe um tratamento adjuvante standard. No entanto, quase metade dos doentes vai desenvolver doença metastática após cirurgia, com redução da esperança de vida.^{7,8}

Após o tratamento cirúrgico de carcinoma de células renais localizado, as guidelines recomendam uma abordagem de vigilância que leva em conta o risco de recidiva, com realização de avaliação radiológica mais frequente nos doentes com risco intermédio e alto.¹

Os vários ensaios que estudaram a utilização de terapêutica adjuvante têm apresentado resultados inconsistentes. O estudo S-TRAC, que comparou sunitinib com placebo, foi indicativo de um aumento de sobrevivência livre de doença nos doentes com maior risco de recidiva.⁸ O tratamento adjuvante com sunitinib está aprovado nos EUA, mas não na UE.

Face aos resultados do estudo KEYNOTE-564, o pembrolizumab teve parecer positivo do CHMP na indicação de tratamento adjuvante em adultos com carcinoma de células renais com risco de recidiva aumentado após nefrectomia, ou após nefrectomia e resseção de lesões metastáticas. Houve também uma atualização das guidelines da ESMO, que recomendam que o pembrolizumab seja considerado uma opção nos doentes com carcinoma de células renais de células claras operado e com risco de recidiva intermédio ou alto e nos doentes após resseção completa de doença oligometastática.²

Existem vários modelos de prognóstico para a avaliação do risco individual do doente. Fatores considerados como tendo valor prognóstico são a extensão da doença, a histologia, o grau nuclear, a presença de necrose tumoral e fatores clínicos (performance status). Na doença localizada, os scores dos sistemas SSIGN e UISS são frequentemente usados e permitem a estratificação dos doentes em risco baixo, risco intermédio e risco alto.²

Cerca de 20-30% dos casos de cancro do rim, apresentam-se com doença metastática ao diagnóstico. A cirurgia não é curativa na maioria dos casos de doença metastática. Num pequeno grupo de doentes, que apresentam doença oligometastática ressecável, o tratamento com nefrectomia e metastasectomia pode ser curativo (havendo melhor prognóstico para a localização das metástases a nível pulmonar e suprarrenal). A resseção cirúrgica completa é a única possibilidade de cura para estes doentes, que apresentam um risco de recidiva elevado após cirurgia.⁹ Também neste grupo não é convencional a realização de terapêutica adjuvante após a cirurgia. Se a ocorrência de doença metastática se verifica menos de 1 anos depois da nefrectomia, é favorecida a realização de terapêutica sistémica em vez de metastasectomia.²

Importância social da doença:

O carcinoma de células renais é resistente à quimioterapia, hormonoterapia e radioterapia. Durante décadas, as opções terapêuticas para os doentes com carcinoma de células renais avançado/metastático foram limitadas. A partir do final de 2005, com a introdução de terapêuticas anti-VEGF (sorafenib, bevacizumab, sunitinib, pazopanib), dos inibidores da mTOR (temsirolimus e everolimus), e mais recentemente com o uso de imunoterapia, verificou-se uma melhoria da sobrevivência destes doentes. No entanto, as alternativas terapêuticas referidas são medicamentos com um custo elevado.

Acompanhando o envelhecimento da população mundial e a prevalência dos fatores de risco (obesidade, hipertensão), é previsível que a carga do carcinoma de células renais metastático venha a aumentar significativamente.¹⁰ Assim, o impacto económico e social associado ao carcinoma de células renais metastizado, tanto para os sistemas de saúde como para a sociedade, é substancial. Além do impacto económico direto, com o custo dos tratamentos e gastos relacionados com os internamentos dos doentes com doença metastática, há que considerar o impacto a nível dos anos de vida perdidos devido a morte prematura, número de anos com incapacidade e impacto social e familiar, sobretudo nos cuidadores que acompanham o doente na fase avançada da doença.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos, inibidores do PD-1/PDL-1 (Proteína de morte celular programada 1/ligando da proteína de morte celular programada 1). Código ATC: L01FF02.

Anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao recetor de morte celular programada-1 (PD-1) e bloqueia a sua interação com os ligandos PD-L1 e PD-L2. O recetor PD-1 é um regulador negativo da atividade dos linfócitos-T que se demonstrou estar envolvido no controlo da resposta imunitária dos linfócitos-T. O pembrolizumab potencia a resposta dos linfócitos-T, incluindo a resposta antitumoral, através do bloqueio da ligação do PD-1 ao PD-L1 e PD-L2, que são expressos em células apresentadoras do antígeno e podem ser expressas por tumores ou outras células no microambiente tumoral.¹¹

Posologia: 200 mg IV em intervalos de 21 dias ou 400 mg IV em intervalos de 42 dias, até à recorrência da doença, toxicidade inaceitável ou até à duração de um ano.¹¹

Não existem alternativas terapêuticas aprovadas para o tratamento adjuvante de doentes adultos com carcinoma de células renais com risco de recorrência aumentado após nefrectomia ou após nefrectomia e ressecção de lesões metastáticas. Atualmente, neste contexto, na prática clínica os doentes ficam sob vigilância.

Número de doentes

Em Portugal, a incidência estimada para 2020 (segundo dados do GLOBOCAN 2020) foi de 1191 casos. Considerando-se que 70-80% dos casos correspondem a doença não metastática, assume-se que pelo menos 834 doentes serão considerados para terapêutica cirúrgica. Atendendo à informação obtida a partir da avaliação da base de dados europeia RECUR, que estima que cerca de 90% dos doentes com doença não metastática foram submetidos a nefrectomia, então obtemos uma estimativa de 750 doentes submetidos a nefrectomia.

Na análise à mesma base de dados, 20% dos doentes apresentavam critérios de risco alto para recidiva de acordo com o estabelecido no ensaio KEYNOTE-564, pelo que obtém um total de 150 doentes. Em relação ao grupo de doentes com doença metastática que são candidatos à realização de metastasectomia e ficam sem evidência de doença após cirurgia, considera-se que não será possível realizar uma estimativa bem fundamentada para o contexto nacional, mas que se trata de um número residual.

Horizonte temporal

Numa avaliação retrospectiva tendo por base 400 doentes com carcinoma de células renais localizado submetidos a nefrectomia, cujas características estavam de acordo com os critérios de inclusão do ensaio KEYNOTE-564, no grupo de risco intermédio-alto a mediana de DFS não tinha sido atingida após um follow-up de 72 meses, pelo que é expectável um horizonte temporal de pelo menos 6 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 “em monoterapia está indicado para o tratamento adjuvante de adultos com carcinoma de células renais com risco de recorrência aumentado após nefrectomia ou após nefrectomia e ressecção de lesões metastáticas”.

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/subpopulação	Comparador
1	<i>Doentes adultos com carcinoma de células renais localizado com risco de recorrência aumentado, após <u>nefrectomia</u></i>	Vigilância ativa
2	<i>Doentes adultos com diagnóstico de carcinoma de células renais metastático, após <u>nefrectomia</u> e <u>ressecção de lesões metastáticas</u>, sem evidência de doença residual</i>	Vigilância ativa

Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Pembrolizumab Esquema posológico: 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas Ampolas de 100 mg (4 ml) Tratamento até progressão da doença ou toxicidade inaceitável ou até à duração de 1 ano.
	Medicamento comparador	Vigilância ativa
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Administração por via intravenosa de 30 minutos em ambiente hospitalar.
	Medicamento comparador	NA

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidas 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*
<i>Medidas de eficácia</i>		
Sobrevivência global	9	Crítico
Sobrevivência livre de doença	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítico
<i>Medidas de Segurança</i>		
Eventos adversos do tratamento	6	Importante
Eventos adversos de grau 3 e 4	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos incluídos na avaliação:

- **Estudo KEYNOTE-564^{12,13}**: estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo, que comparou o tratamento com pembrolizumab vs. placebo em doentes com carcinoma de células renais com componente de células claras, após nefrectomia e com risco de recidiva intermédio ou alto, ou após nefrectomia e ressecção de metástases e sem evidência de doença.

Estudo KEYNOTE-564^{12,13}

Desenho

O estudo KEYNOTE-564 foi um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 994 doentes com carcinoma de células renais (com componente de células claras) submetidos a nefrectomia e com risco de recidiva aumentado, ou após nefrectomia e resseção de metástases e sem evidência de doença. Os participantes no estudo foram aleatorizados numa razão 1:1 para receberem pembrolizumab (n=496) ou placebo (n=498).

O estudo decorreu em 212 centros em 21 países.

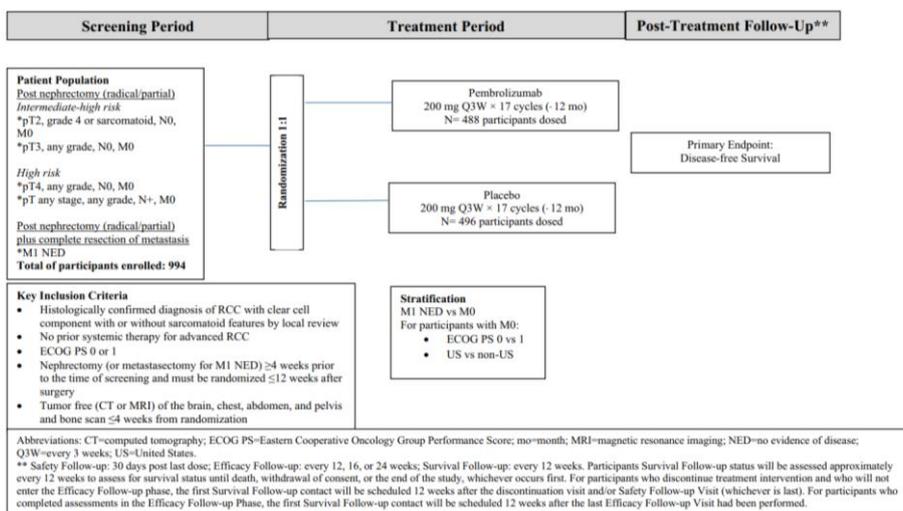


Figura 1 - Desenho do estudo (fonte: referência 12).

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos doentes com 18 anos ou mais, com diagnóstico de carcinoma de células renais com confirmação histológica e histologia de células claras, com *performance status* (ECOG) de 0 ou 1, que cumprissem os critérios para risco aumentado de recidiva estabelecidos no protocolo (pT2 com grau nuclear 4 ou diferenciação sarcomatóide, pT3 ou pT4 com qualquer grau, metástases ganglionares regionais, metástases à distância na apresentação completamente ressecadas, sem evidência de doença). Estes critérios foram adaptados de ensaios clínicos prévios e de literatura publicada.

Os doentes não podiam ter recebido terapêutica sistémica prévia para tratamento do carcinoma de células renais e deviam ter sido submetidos a cirurgia (nefrectomia parcial ou radical ou metastasectomia) com margens negativas nas 12 semanas antes da aleatorização.

No caso dos doentes com doença metastática, a metastização estava presente aquando do diagnóstico e teria que estar completamente ressecada aquando da nefrectomia ou até 1 ano depois da nefrectomia. O estado de “sem evidência de doença” na linha de base era avaliado pelo investigador (TC ou RM CE, torácica, abdominal e pélvica, cintigrafia óssea \leq 28 dias a partir da aleatorização). Todos os exames basais eram enviados para revisão central.

Eram excluídos doentes com radioterapia prévia por carcinoma de células renais, lesões metastáticas do SNC ou ósseas pré-existentes, com trombo residual na veia renal ou veia cava após nefrectomia.

Também foram excluídos doentes com imunodeficiência, doença auto-imune ativa, antecedentes ou diagnóstico atual de pneumonite, infeção ativa com necessidade de tratamento sistémico.

Aleatorização e ocultação

A aleatorização (razão 1:1) para tratamento adjuvante com pembrolizumab ou placebo, foi estratificada de acordo com a existência de metastização (M0 [sem metástases] vs. M1 sem evidência de doença); dentro do grupo M0, a aleatorização foi estratificada de acordo com o *performance status* ECOG (0 vs. 1) e localização geográfica (Estados Unidos da América [EUA] vs. não-EUA).

Foi gerada uma sequência de aleatorização pelo promotor, e a alocação foi realizada através de um sistema de voz ou web interativo.

Os clínicos e os doentes estavam ocultados em relação aos braços de tratamento.

Não é claro se os avaliadores de resultados estavam ocultados em relação aos braços de tratamento.

Procedimentos

Os doentes receberam pembrolizumab na dose de 200 mg ou placebo, por administração endovenosa a cada 3 semanas, durante o máximo de 17 ciclos (cerca de 1 ano), ou até recidiva da doença, toxicidade

inaceitável, doença intercorrente que impedisse manutenção do tratamento, decisão do investigador, diagnóstico de novo cancro com necessidade de tratamento, gravidez ou não adesão ao protocolo. Era permitida a interrupção ou descontinuação do tratamento, mas não modificações de dose para pembrolizumab/placebo.

Foram feitas avaliações radiológicas (TC) de 12/12 semanas no primeiro ano, de 16/16 semanas do 2º ao 4º ano e posteriormente de 24/24 semanas. As avaliações foram alvo de revisão central independente cega, para determinar a concordância com a avaliação pelo investigador.

Foi realizada a avaliação da expressão de PD-L1 nas células tumorais com o teste PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay e determinado o *combined positive score* (CPS), para categorização (avaliação centralizada).

Outcomes

O *endpoint* primário de eficácia foi a sobrevivência livre de doença (SLD).

A sobrevivência global (SG) foi um parâmetro secundário de eficácia chave. A eficácia foi avaliada pelo investigador, na população com intenção de tratar (ITT).

Os *outcomes* reportados pelos doentes (PROs) e de segurança foram parâmetros secundários. A segurança foi avaliada em todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose de pembrolizumab ou placebo (população de segurança). Os PROs foram avaliados na população de doentes que receberam pelo menos uma dose de pembrolizumab ou placebo e que completaram pelo menos uma avaliação de PROs (foram usadas as ferramentas FKSI-DRS e QLQ-C30).

Uma comissão de monitorização de dados externa independente monitorizou o ensaio e avaliou a segurança e eficácia aquando das análises interinas pré-especificadas.

Foi também feita uma avaliação exploratória da sobrevivência livre de progressão 2 (SLP2).

Análise estatística

Keytruda (Pembrolizumab)

O tamanho da amostra planeado foi de 950 doentes, mas os cálculos para o poder estatístico apresentados a seguir são baseados em 990 doentes, que está mais de acordo com o número de participantes final. O estudo tinha um poder de 95% para detetar uma razão de risco (HR) de 0.67 para pembrolizumab vs. placebo, com um nível α de 2.5% (*one sided*) para o parâmetro primário SLD, baseado num número alvo de 332 eventos e uma análise interina quando fossem alcançados cerca de 80% do número alvo de eventos.

A SLP seria testada primeiro com um nível α de 2.5% e o α passaria para a SG se a hipótese nula para a SLD fosse rejeitada. A taxa de erro global tipo 1 era fortemente controlada a 2.5%.

Estavam previstas 3 análises interinas e uma análise final.

Uma primeira análise interina pré-especificada foi planeada para quando cerca de 265 eventos de recidiva ou morte ocorressem (de acordo com a avaliação do investigador) e fosse alcançado um *follow-up* mínimo de 12 meses (tempo desde que o último doente fosse aleatorizado até à primeira análise interina).

Está programada uma segunda análise interina para a análise final da SLD e para análise interina da SG (quando ocorrerem cerca de 332 eventos de SLD, sendo expectável que nessa altura tenham ocorrido cerca de 132 eventos de SG). A terceira análise interina tem por objetivo a análise interina da SG (com cerca de 172 eventos de SG) e a análise final a avaliação final da SG (quando tenham ocorrido cerca de 200 eventos de SG).

Foi estabelecido um valor-p limite de significância de p 0.0114 (*one sided*) para a avaliação do parâmetro DFS na primeira análise interina. Como o parâmetro primário SLD foi alcançado na primeira análise interina, o valor-p para a SLD foi nominal na análise de eficácia atualizada.

Para o parâmetro secundário de eficácia chave SG na análise atualizada de eficácia, o valor-p limite para significância era de 0.000095 (*one sided*). O teste estatístico foi desempenhado com uma função de gasto de α para manter a taxa de erro tipo 1 nos 2.5%.

A SLD e a SG, bem como as respectivas percentagens de doentes vivos e livres de recidiva nos tempos de avaliação foram estimados pelo método Kaplan-Meier. As razões de riscos (HR) e intervalos de confiança de 95% (95% CI) foram estimados através de modelo de riscos proporcionais de Cox. As avaliações das diferenças entre braços de tratamento foram feitas usando um teste log-rank estratificado. Os fatores de estratificação que foram usados para a aleatorização foram aplicados no modelo de Cox e no teste log-rank.

As análises de subgrupos para a SLD foram nominais e descritivas, sem realização de comparações formais. Não foram efetuadas comparações formais para os parâmetros exploratórios.

Resultados

O estudo KEYNOTE-564 incluiu 994 doentes (população ITT), sendo que 496 doentes foram aleatorizados para o braço de pembrolizumab adjuvante e 498 doentes para o braço de placebo.

Um total de 488 doentes recebeu pelo menos uma dose de pembrolizumab e 496 receberam pelo menos uma dose de placebo (população as treated).

Aquando da primeira análise interina pré-especificada (data de cut off de 14 de Dezembro de 2020), a mediana do tempo desde a aleatorização até à data de cut off era de 24.1 meses (14.9 a 41.5 meses). Na data de cut off para uma análise interina adicional (14 de Junho de 2021, dados apresentados no Efficacy Update Report) a mediana da duração de follow-up era de 29.7 meses (2.5 a 47.5 meses).

No grupo de pembrolizumab, 61.1% dos doentes completaram os 17 ciclos de tratamento do ensaio e 38.9% dos doentes descontinuaram o tratamento. As razões de descontinuação mais comuns foram a ocorrência de eventos adversos (em 21.3% dos doentes) e a recidiva da doença (em 10.5%).

No grupo de tratamento com placebo, 73.6% dos doentes completaram os 17 ciclos previstos; dos 26.2% que descontinuou o tratamento, a razão mais frequente foi a recidiva da doença (em 20.4%).

Nenhum doente continuou a receber pembrolizumab ou placebo depois da data de *cut off* de 14 de Dezembro de 2020.

A mediana da duração do tratamento do estudo foi de 11.1 meses (intervalo de 0.0 a 14.3) no grupo de pembrolizumab e de 11.1 meses (intervalo de 0.0 a 15.4) no grupo de placebo. A extensão do período de tratamento além dos 12 meses ocorreu por atrasos na conclusão dos 17 ciclos definidos no protocolo; a mediana do número de doses recebidas foi 17 (1 a 17) em cada grupo.

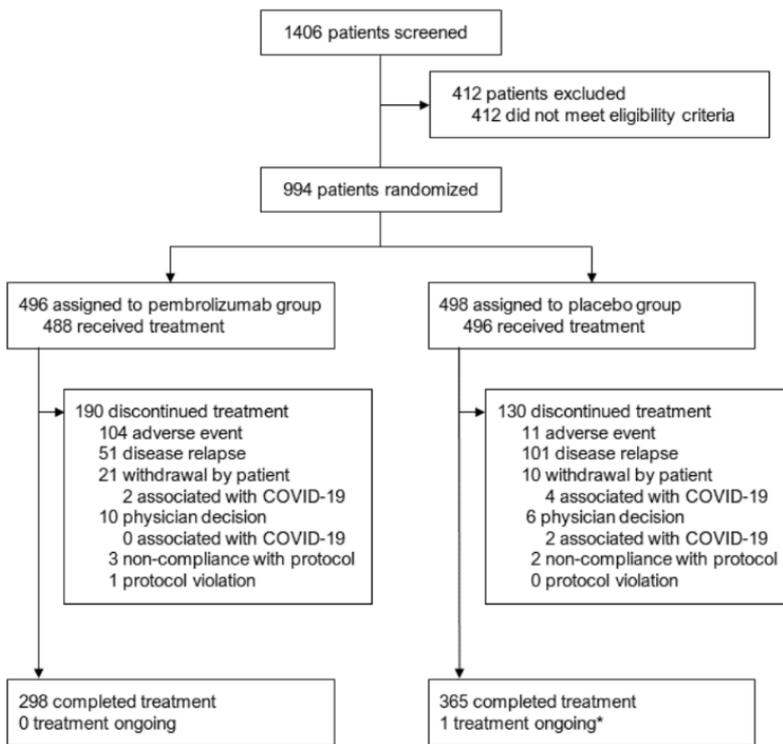
Terapêutica prévia e subsequente

Apenas um doente recebeu tratamento antineoplásico prévio (pazopanib), no grupo de pembrolizumab, o que foi considerado um desvio ao protocolo.

Um total de 20.9% dos participantes receberam tratamento antineoplásico subsequente (incluindo tratamento sistêmico, radioterapia e cirurgia). Uma percentagem menor de doentes no grupo de pembrolizumab (16.9%) comparado com o grupo de placebo (24.9%) recebeu terapêutica antineoplásica subsequente, sendo o tratamento sistêmico o mais frequente em ambos os grupos (19.9% no grupo placebo e 13.5% no grupo de pembrolizumab). O tratamento antineoplásico mais frequente, em ambos os grupos, teve o VEGF/VEGFR como alvo. A percentagem de doentes que receberam anti-PD1/PD-L1 foi superior no grupo de placebo (11.8%) vs. pembrolizumab (3.2%).

São apresentados resultados referentes à análise com a data de *cut off* de 14 de Dezembro de 2020 (contidos no CSR e na publicação no NEJM) e os resultados da análise atualizada (apresentados no *Efficacy Update Report*, com *cut off* de 14 de Junho de 2021).

O fluxo de doentes encontra-se descrito na figura abaixo.



*Patient went off placebo prior to December 14, 2020, but data was not entered into database until after database lock. No patients remain on study treatment.

Figura 2 - Fluxograma do estudo (fonte: referência 12).

Características basais dos doentes

As características basais dos doentes no estudo estão representadas na tabela abaixo.

As características dos doentes na linha de base foram globalmente semelhantes em ambos os grupos. A salientar que a maioria dos doentes no grupo de pembrolizumab (86.1%) e no grupo de placebo (86.9%) tinham carcinoma de células renais não metastizado, de risco intermédio a alto; apenas 5.8% dos doentes em cada grupo tinham doença metastática operada e sem evidência de doença.

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

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline (Intention-to-Treat Population).*		
Characteristic	Pembrolizumab (N = 496)	Placebo (N = 498)
Age		
Median (range) — yr	60.0 (27–81)	60.0 (25–84)
≥65 yr — no. (%)	158 (31.9)	172 (34.5)
Male sex — no. (%)	347 (70.0)	359 (72.1)
ECOG performance-status score of 1 — no. (%)†	75 (15.1)	72 (14.5)
Geographic location		
North America	133 (26.8)	125 (25.1)
European Union‡	188 (37.9)	187 (37.6)
Rest of the world	175 (35.3)	186 (37.3)
Radical nephrectomy — no. (%)	459 (92.5)	460 (92.4)
Sarcomatoid features — no. (%)		
Present	52 (10.5)	59 (11.8)
Absent	417 (84.1)	415 (83.3)
Unknown	27 (5.4)	24 (4.8)
Disease risk category — no. (%)§		
M0, intermediate-to-high risk	427 (86.1)	433 (86.9)
M0, high risk	40 (8.1)	36 (7.2)
M1 NED¶	29 (5.8)	29 (5.8)
PD-L1 combined positive score — no. (%)		
<1	124 (25.0)	113 (22.7)
≥1	365 (73.6)	383 (76.9)
Missing data	7 (1.4)	2 (0.4)

Eficácia

SLD

Análise primária (IA1)

Na data de *cut off* da análise primária tinham ocorrido 260 eventos de recidiva da doença (109 eventos no braço de pembrolizumab e 151 no braço de placebo).

Ainda não tinha sido atingida a mediana da SLD em ambos os braços. O risco de recidiva da doença ou morte foi 32% inferior no braço de tratamento com pembrolizumab vs. placebo, com HR 0.68 (95% CI, 0.53 - 0.87; P=0.002 *two-sided*).

A percentagem estimada de doentes que permaneciam vivos e livres de recidiva aos 24 meses foi 77.3% (95% CI, 72.8 - 81.1) no grupo de pembrolizumab e de 68.1% (95% CI, 63.5 - 72.2) no grupo de placebo;

Keytruda (Pembrolizumab)

as percentagens correspondentes aos 12 meses foram 85.7% (95% CI, 82.2 - 88.5) e 76.2% (95% CI, 72.2 - 79.7).

Foi observada recidiva local em 17 doentes (3.4%) no grupo de pembrolizumab e em 32 (6.4%) no grupo de placebo. A maioria das recidivas foram à distância, em 86 doentes (17.3%) e 117 doentes (23.5%), respetivamente.

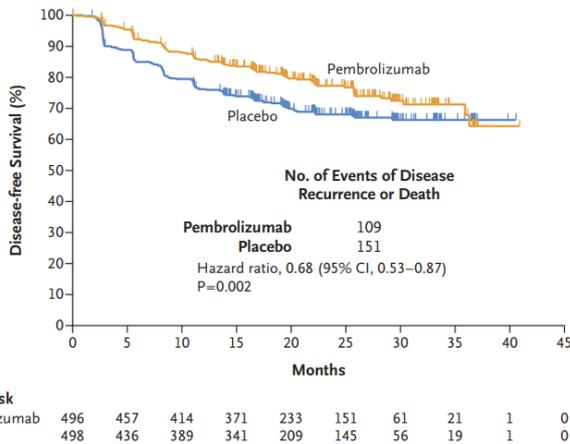


Figura 3 - Sobrevivência livre de progressão na população ITT (data de cut off de 14 de Dezembro de 2020; fonte: referência 13).

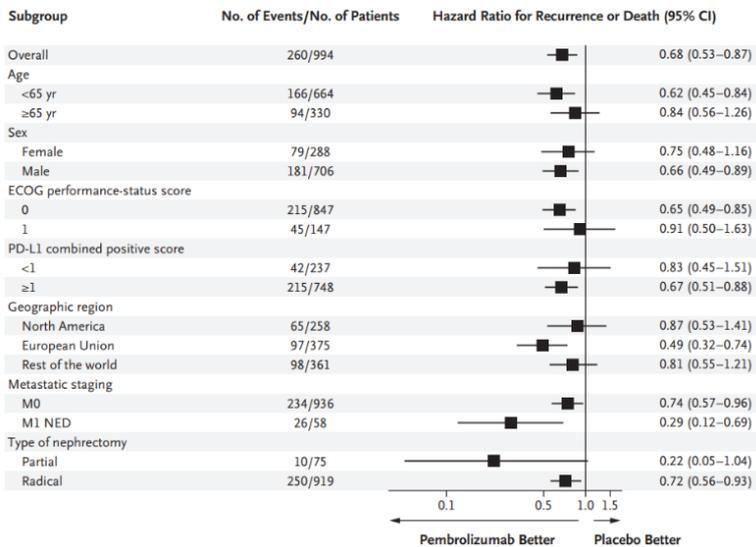
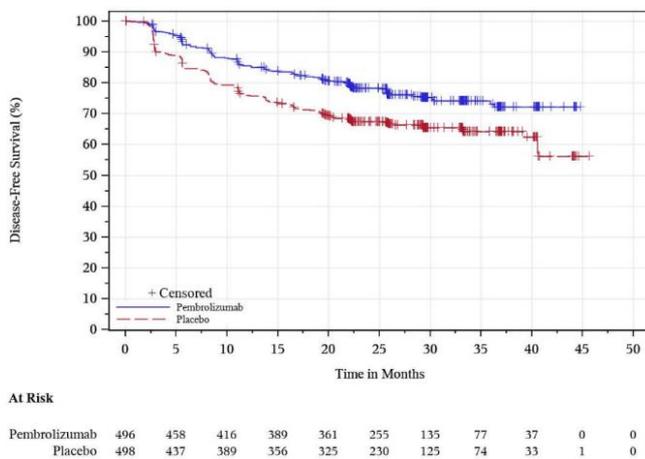


Figura 4 - Sobrevivência livre de doença por subgrupos (data de cut off de 14 de Dezembro de 2020; fonte: referência 13).

Análise atualizada

Aquando da segunda análise (*cut off* de 14 Junho de 2021), tinham ocorrido 283 eventos de SLD (114 no grupo de pembrolizumab e 169 no grupo de placebo). A mediana da SLD continuava por ser alcançada em ambos os grupos de tratamento, atualizou-se o valor de HR para 0.63 (95% CI, 0.53 - 0.87), com valor-p nominal <0.0001. As curvas de Kaplan-Meier mantiveram-se separadas, a favor do pembrolizumab, sem convergência na sua extremidade. As diferenças entre as taxas de SLD aos 12, 18 e 24 meses foram entre 9.5% e 11.0%.



Database Cutoff Date: 14JUN2021.
Source: [P564V01MK3475:adam-adtte]

Figura 5 - Sobrevivência livre de progressão na população global (data de *cut off* de 14 de Junho de 2021; fonte: referência 14)

Tabela 2 - Análise da sobrevivência livre de doença (data de cut off de 14 de Junho de 2021; fonte: referência 14)

	Pembrolizumab (N=496)	Placebo (N=498)
Number of Events (%)	114 (23.0)	169 (33.9)
Death	6 (1.2)	3 (0.6)
Disease Recurrence	108 (21.8)	166 (33.3)
Number of Censored (%)	382 (77.0)	329 (66.1)
Last Tumor Assessment Showing No Disease Recurrence	370 (74.6)	326 (65.5)
No Post-Baseline Disease Status Assessment	12 (2.4)	3 (0.6)
Kaplan-Meier Estimates (months) ^a		
Median (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (40.5, NR)
[Q1, Q3]	[30.2, NR]	[13.8, NR]
person-months	11761.2	11073.8
Event Rate / 100 person-months	1.0	1.5
vs Placebo		
Hazard Ratio (95% CI) ^b	0.63 (0.50, 0.80)	
p-value ^c	<0.0001	
DFS Rate at month 12 (%) (95% CI)	85.5 (82.0, 88.4)	76.0 (72.0, 79.5)
DFS Rate at month 18 (%) (95% CI)	82.1 (78.3, 85.3)	71.3 (67.0, 75.1)
DFS Rate at month 24 (%) (95% CI)	78.3 (74.3, 81.8)	67.3 (62.9, 71.3)
^a From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. ^b Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by metastasis status (M0 versus M1 NED by investigator) and ECOG PS (0 versus 1), US participant (Yes versus No) within M0 group by investigator. ^c One-sided p-value based on log-rank test stratified by metastasis status (M0 versus M1 NED by investigator) and ECOG PS (0 versus 1), US participant (Yes versus No) within M0 group by investigator. NR = Not reached. Database Cutoff Date: 14JUN2021		

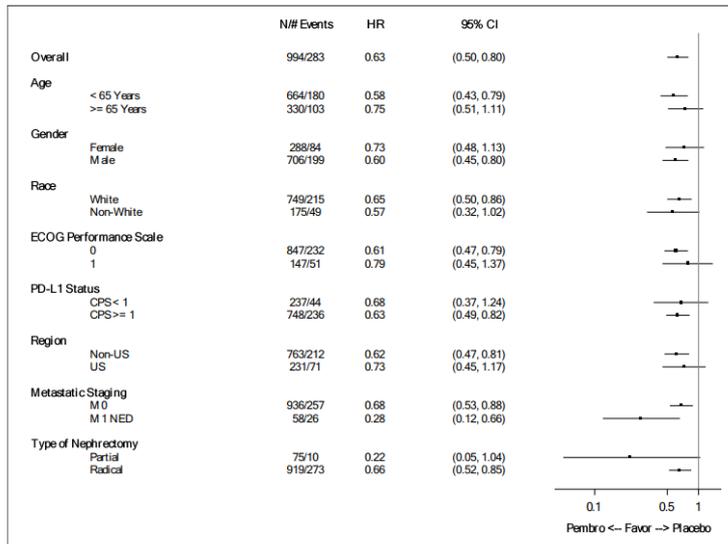
Source: [P564V01MK3475: adam-adsl; adtte]

Manteve-se um efeito consistente de acordo com os subgrupos pré-especificados. A salientar que em alguns subgrupos os intervalos de confiança são bastante largos, correspondendo a um baixo número de eventos.

Na avaliação de acordo com o status de doença metastática, temos:

- Doentes M0: HR 0.68 (95% CI, 0.53 - 0.88);
- Doentes M1 NED: HR 0.28 (95% CI, 0.12 - 0.66).

Keytruda (Pembrolizumab)



The subgroup analyses are based on unstratified Cox model with treatment as a covariate.
Database Cutoff Date: 14JUN2021.
Source: [P564V01MK3475: adam-adsl; adtte]

Figura 6 - Sobrevivência livre de doença por subgrupos (data de cut off de 14 de Junho de 2021; fonte: referência 14).

SG

Análise primária (IA1)

Ocorreram um total de 51 mortes (18 no braço de pembrolizumab e 33 no grupo de placebo) até à data de *cut off* de 14 de Dezembro de 2020.

A mediana da SG não foi alcançada em nenhum dos grupos. Foi calculada uma HR de 0.54 (95% CI, 0.30 - 0.96).

A percentagem estimada de doentes que estavam vivos aos 24 meses foi de 96.6% (95% CI, 94.3 - 98.0) no grupo de pembrolizumab e de 93.5% (95% CI, 90.5 - 95.6) no grupo de placebo; a percentagem correspondente aos 12 meses foi de 98.6% (95% CI, 97.0 - 99.3) e 98.0% (95% CI, 96.3 - 98.9).

Keytruda (Pembrolizumab)

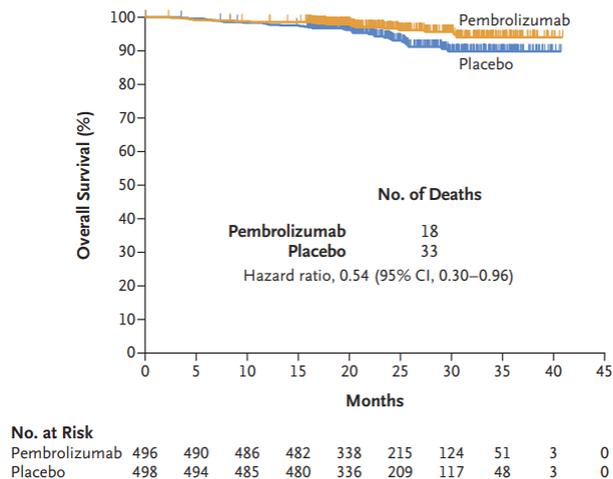


Figura 7 - Sobrevivência global na população ITT (data de cut off de 14 de Dezembro de 2020; fonte: referência 14).

Análise atualizada

Os dados mantiveram-se consistentes com os obtidos na primeira análise interina. No *cut off* de 14 de Junho de 2021 tinham ocorrido 66 mortes (33% dos 200 eventos de SG planeados para a análise final); as mortes no grupo de placebo quase duplicaram as do grupo de pembrolizumab.

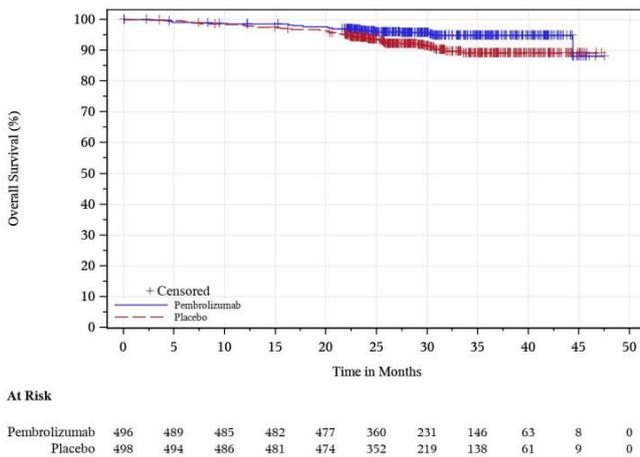
A mediana da SG não foi alcançada em nenhum dos grupos e foi calculada uma HR de 0.52 (95% CI, 0.31 - 0.86); $p=0.0047677$.

Tabela 3 - Análise da sobrevivência global (data de cut off de 14 de Junho de 2021; fonte: referência 14).

	Pembrolizumab (N=496)	Placebo (N=498)
Number of Events (%)	23 (4.6)	43 (8.6)
Kaplan-Meier Estimates (months) ^a		
Median (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
[Q1, Q3]	[NR, NR]	[NR, NR]
person-months	14948.1	14797.1
Event Rate / 100 person-months	0.2	0.3
vs Placebo		
Hazard Ratio (95% CI) ^b	0.52 (0.31, 0.86)	
p-value ^c	.0047677	
OS Rate at month 12 (%) (95% CI)	98.6 (97.0, 99.3)	98.0 (96.3, 98.9)
OS Rate at month 18 (%) (95% CI)	97.8 (96.0, 98.8)	96.8 (94.8, 98.0)
OS Rate at month 24 (%) (95% CI)	96.2 (94.1, 97.6)	93.8 (91.3, 95.6)
^a From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. ^b Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by metastasis status (M0 versus M1 NED by investigator) and ECOG PS (0 versus 1), US participant (Yes versus No) within M0 group by investigator. ^c One-sided p-value based on log-rank test stratified by metastasis status (M0 versus M1 NED by investigator) and ECOG PS (0 versus 1), US participant (Yes versus No) within M0 group by investigator. NR = Not reached. Database Cutoff Date: 14JUN2021		

Source: [P564V01MK3475: adam-adsl; adtte]

Keytruda (Pembrolizumab)



Database Cutoff Date: 14JUN2021.
Source: [P564V01MK3475: adam-adtte]

Figura 8 - Sobrevivência global na população ITT (data de cut off de 14 de Junho de 2021; fonte: referência 14).

Sobrevivência livre de eventos (SLE) por revisão central independente cega (BICR)

Os resultados da SLE por BICR foram consistentes com a análise de SLD realizada pelo investigador.

Foi obtida uma HR de 0.75 (95% CI, 0.60 - 0.95), valor-p nominal de 0.0075, para o *cut off* de 14 de Junho de 2021, comparado com uma HR na primeira análise interina de 0.72 (95% CI, 0.56 - 0.91), valor-p nominal de 0.0035.

Tabela 4 - Análise da sobrevivência livre de eventos baseada na BICR (estado basal da doença baseado apenas na revisão BICR dos exames na linha de base) (data de cut off de 14 de Junho de 2021; fonte: referência 14).

Table 2.7.3-rec3-update: 7
Analysis of Event-Free Survival
Based on BICR
(Baseline Disease Status Based on BICR Review of Baseline Scan Only)
(ITT Population)

	Pembrolizumab (N=496)	Placebo (N=498)
Number of Events (%)	133 (26.8)	167 (33.5)
Death	7 (1.4)	3 (0.6)
Disease Progression	15 (3.0)	25 (5.0)
Disease Recurrence	111 (22.4)	139 (27.9)
Number of Censored (%)	363 (73.2)	331 (66.5)
Last Tumor Assessment Showing No Disease Recurrence/Progression	351 (70.8)	328 (65.9)
No Post-Baseline Tumor Status Assessment	12 (2.4)	3 (0.6)
Kaplan-Meier Estimates (months) ^a		
Median (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
[Q1, Q3]	[19.5, NR]	[9.0, NR]
person-months	10924.4	10293.0
Event Rate / 100 person-months	1.2	1.6
vs Placebo		
Hazard Ratio (95% CI) ^b	0.75 (0.60, 0.95)	
p-value ^c	0.0075	
EFS Rate at month 12 (%) (95% CI)	80.6 (76.7, 83.9)	72.3 (68.0, 76.0)
EFS Rate at month 18 (%) (95% CI)	76.6 (72.5, 80.2)	69.9 (65.5, 73.7)
EFS Rate at month 24 (%) (95% CI)	73.8 (69.5, 77.5)	66.6 (62.1, 70.6)

^a From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
^b Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by baseline disease status by BICR (NED by BICR versus Non-NED by BICR), then within NED by BICR further stratified by randomization strata: M0 versus M1 NED by investigator and ECOG PS (0 versus 1), US participant (Yes versus No) within M0 group by investigator.
^c One-sided p-value based on log-rank test stratified by baseline disease status by BICR (NED by BICR versus Non-NED by BICR), then within NED by BICR further stratified by randomization strata: M0 versus M1 NED by investigator and ECOG PS (0 versus 1), US participant (Yes versus No) within M0 group by investigator.
NR = Not reached.
For participants who were assessed as baseline NED based on BICR review of baseline scan only but had a post-baseline scan that triggered retrospective assessment of the baseline disease, the date of that scan is used as the event date.
Database Cutoff Date: 14JUN2021

Source: [P564V01MK3475: adam-adsl; adtte]

Foram obtidos resultados consistentes numa análise de sensibilidade para a SLE (BICR) sem a estratificação pelo *status* de doença na linha de base.

PROs

Análise primária (IA1)

Não foi efetuada uma análise atualizada referente aos PROs, os dados apresentados referem-se aos apresentados para o *cut off* de 14 de Dezembro de 2020.

A população para a análise final dos PRO incluiu 483 doentes do grupo de pembrolizumab e 493 doentes no grupo de placebo para a ferramenta FKSI-DRS. Para a ferramenta QLQ-C30 da EORTC, incluiu 484 e 493 doentes, respetivamente.

Keytruda (Pembrolizumab)

Os PROs foram avaliados nos ciclos 1, 5, 9, 13 e 17, bem como na descontinuação, aos 30 dias de *follow-up* e anualmente no *follow-up* após tratamento, até ocorrer recidiva ou início de novo tratamento antineoplásico.

Foi avaliada a mudança desde a linha de base para os scores das ferramentas FKSI-DRS e QLQ-C30 da EORTC. São consideradas clinicamente significativas uma modificação no score FKSI-DRS ≥ 3 e uma modificação do score QLQ-C30 da EORTC ≥ 10 .

Na linha de base, no grupo de pembrolizumab, 435 doentes (90.1%) completaram a avaliação FKSI-DRS e 483 doentes (90.5%) completaram a avaliação da EORTC QLQ-C30. Os valores correspondentes para o grupo de placebo foram 447 doentes (90.7%) e 450 doentes (91.3%).

Às 52 semanas de tratamento, 300 doentes (62.1%) completaram a avaliação FKSI-DRS e 301 doentes (62.2%) completaram a avaliação da EORTC QLQ-C30 no grupo de pembrolizumab. Os valores correspondentes para o grupo de placebo foram 328 doentes (66.5%) e 325 doentes (65.9%).

A diferença de médias dos mínimos quadrados desde a linha de base até à 52ª semana no score FKSI-DRS foi -1.12 (95% CI, -1.53 a -0.71) no grupo de pembrolizumab e -0.45 (95% CI, -0.84 a -0.05) no grupo de placebo. A diferença de médias dos mínimos quadrados desde a linha de base até à 52ª semana no score da EORTC QLQ-C30 nos itens de função física foi -1.81 (95% CI, -3.19 a -0.43) no grupo de pembrolizumab e -0.90 (95% CI, -2.23 a 0.44) no grupo de placebo. A mudança empírica das médias ao longo do tempo no score FKSI-DRS e no score de função física da escala da EORTC QLQ-C30 são ilustrados na figura abaixo.

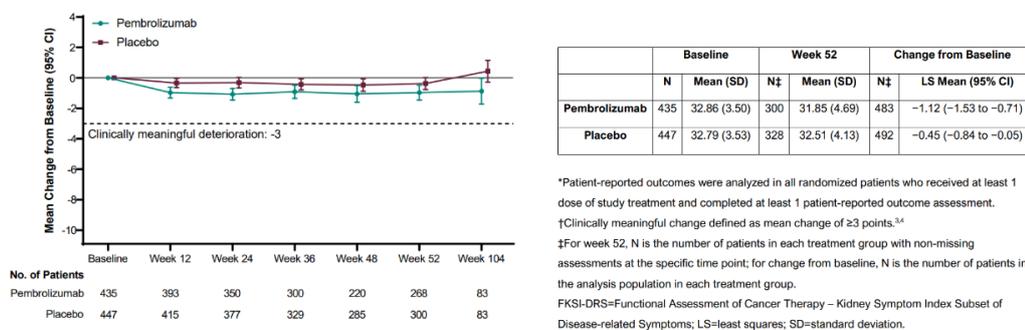


Figura 9 - Mudança da média do score FKSI-DRS ao longo do tempo (fonte: referência 13).

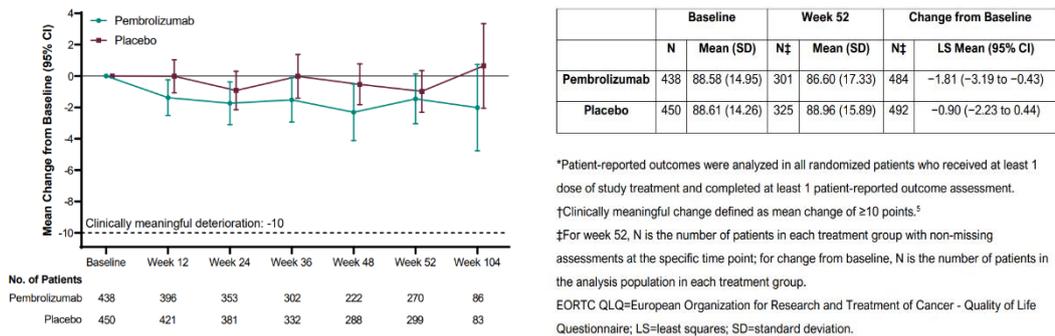


Figura 10 - Mudança da média do score de função física da escala da EORTC QLQ-C30 ao longo do tempo (fonte: referência 13).

A percentagem de participantes com melhoria e melhoria/estabilidade no score FKSI-DRS foi numericamente superior no grupo de placebo (12.2% [95% CI, 9.4 - 15.4] e 66.1% [95% CI, 61.8 - 70.3], respectivamente) comparado com o grupo de pembrolizumab (7.7% [95% CI, 5.5 - 10.4] e 56.9% [95% CI, 52.4 - 61.4], respetivamente). A percentagem de participantes que sofreram deterioração no score FKSI-DRS foi 30.6% (95% CI, 26.6 - 35.0) no grupo de pembrolizumab e 23.1% (95% CI, 19.5 - 27.1) no grupo de placebo (Assessment report -Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0108).

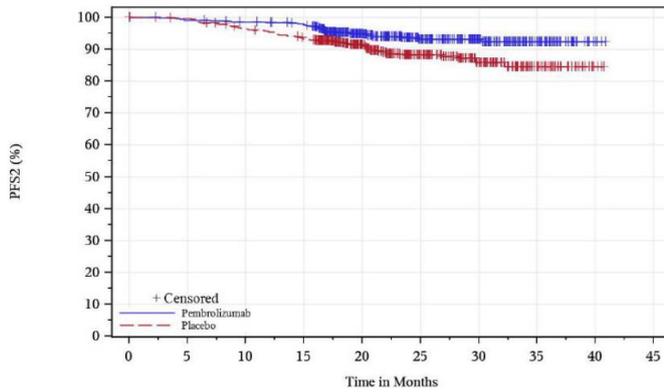
Sobrevivência livre de progressão 2 (SL2)

Análise primária (IA1)

São apresentados dados da avaliação exploratória *post-hoc* da SL2 (tempo desde a aleatorização até à progressão da doença após linha de tratamento subsequente ou morte por qualquer causa). Sendo um parâmetro exploratório, não foram feitas comparações formais.

Aquando da primeira análise interina, um total de 63 doentes no grupo de pembrolizumab e de 86 doentes no grupo de placebo tinham recebido tratamento subsequente. A mediana para a SLP2 não tinha sido atingida em nenhum dos braços, é descrito uma HR de 0.52 (95% CI, 0.34 - 0.81), valor-p nominal de 0.0018, sugerindo uma redução no risco de morte ou de progressão de doença durante o tratamento subsequente para o grupo de pembrolizumab vs. placebo.

Keytruda (Pembrolizumab)



At Risk

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
Pembrolizumab	496	490	483	474	321	200	117	49	3	0
Placebo	498	494	474	456	315	193	111	44	3	0

Figura 11 - Sobrevivência livre de progressão 2 na população ITT (data de cut off de 14 de Junho de 2021 (fonte: referência 14)).

Avaliação por subgrupos

A avaliação dos resultados da SLD de acordo com o estado de doença na linha de base (data de cut off de 14 de Junho de 2021) é ilustrada na tabela seguinte.

Tabela 5 - Sobrevivência livre de doença de acordo com a avaliação da doença na linha de base (data de cut off de 14 de Junho de 2021; fonte: referência 14).

Baseline Disease Status by Investigator	Hazard Ratio (95% CI)
Baseline Disease Status of M0	0.68 (0.53, 0.88)
Baseline Disease Status of M0-Intermediate-High Risk	0.68 (0.52, 0.89)
Baseline Disease Status of M0-High Risk	0.60 (0.33, 1.10)
Baseline Disease Status of M1 NED	0.28 (0.12, 0.66)

Verifica-se um maior benefício na SLD no subgrupo de doentes com doença metastática ressecada e sem evidência de doença (M1 NED) (HR 0.28; 95% CI, 0.12 - 0.66).

Resultados de segurança

Foram levados em conta os dados do *Safety Update Report*, que além dos dados publicados referentes à primeira análise interina, inclui os dados entre esse *cut off* (14 de Dezembro de 2020) e 14 de Junho de 2021.

Tabela 6 - Eventos adversos de qualquer causa e relacionados com o tratamento na população as treated (Safety update report)

	Pembrolizumab		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	488		496	
with one or more adverse events	470	(96.3)	453	(91.3)
with no adverse event	18	(3.7)	43	(8.7)
with drug-related ^a adverse events	386	(79.1)	265	(53.4)
with toxicity grade 3-5 adverse events	157	(32.2)	88	(17.7)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	91	(18.6)	6	(1.2)
with serious adverse events	101	(20.7)	57	(11.5)
with serious drug-related adverse events	59	(12.1)	1	(0.2)
who died	2	(0.4)	1	(0.2)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	103	(21.1)	11	(2.2)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	89	(18.2)	4	(0.8)
discontinued drug due to a serious adverse event	49	(10.0)	5	(1.0)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	38	(7.8)	0	(0.0)

^a Determined by the investigator to be related to the drug.
 Non-serious adverse events up to 30 days and serious adverse events up to 90 days following the last dose of initial treatment phase are included.
 MedDRA preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.
 Database Cutoff Date: 14JUN2021.

Source: [P564V01MK3475: adam-adsl; adae]

Um total de 488 doentes recebeu pelo menos uma dose de pembrolizumab e 496 receberam pelo menos uma dose de placebo, correspondendo à população de segurança.

A mediana da duração do tratamento do estudo foi de 11.1 meses (intervalo 0.0 a 14.3) no grupo de pembrolizumab e de 11.1 meses (intervalo 0.0 a 15.4) no grupo de placebo.

Ocorreram eventos adversos (de qualquer causa) em 96.3% (470/488) dos doentes que receberam pembrolizumab e em 91.3% (453/496) dos doentes que receberam placebo; foram de grau ≥ 3 em 32.2% (157/488) dos doentes no grupo de pembrolizumab e em 17.7% (88/496) dos doentes no grupo de placebo.

Em relação aos eventos adversos relacionados com o tratamento, ocorreram em 79.1% (386/488) dos doentes no grupo de pembrolizumab e em 53.4% (265/496) dos doentes no grupo de placebo;

Keytruda (Pembrolizumab)

respetivamente 18.6% (91/488) e 1.2% (6/496) dos doentes tiveram eventos adversos relacionados com o tratamento de grau ≥ 3 .

Os eventos adversos considerados relacionados com o tratamento mais frequentemente reportados pelo investigador em cada grupo de tratamento foram:

- grupo tratado com pembrolizumab (incidência $\geq 15\%$): fadiga, prurido, hipotiroidismo, diarreia e rash.

- grupo tratado com placebo (incidência $\geq 10\%$): fadiga, prurido e diarreia.

Quanto aos eventos adversos de grau ≥ 3 considerados relacionados com o tratamento que foram reportados, estes ocorreram individualmente em $<2\%$ dos participantes:

- grupo tratado com pembrolizumab: aumento de ALT (1.8%), diarreia (1.6%), insuficiência suprarrenal (1.2%), aumento de AST (1.2%), colite (1.0%), cetoacidose diabética (1.0%).

- grupo tratado com placebo: aumento de ALT (0.2%).

Eventos adversos de qualquer causa que levaram à descontinuação do medicamento do estudo, ocorreram em 21.1% (103/488) dos doentes tratados com pembrolizumab e em 2.2% (11/496) dos doentes tratados com placebo. O abandono da terapêutica por ocorrência de eventos adversos graves foi de 10.0% (49/488) no braço de pembrolizumab e de 1.0% (5/496) no braço placebo.

Em relação à descontinuação do tratamento por eventos adversos relacionados com o tratamento, estes ocorreram em 18.2% (89/488) dos doentes tratados com pembrolizumab e em 0.8% (4/496) dos doentes tratados com placebo. Considerando os eventos adversos graves relacionados com o tratamento, a taxa de abandono foi respetivamente 7.8% (38/488) e 0% (0/496).

Os eventos adversos relacionados com o tratamento que mais frequentemente levaram à descontinuação do mesmo foram o aumento de ALT, insuficiência suprarrenal e colite (no grupo de pembrolizumab); sendo baixas as frequências individuais desses eventos adversos ($\leq 1.6\%$).

Em relação à interrupção do tratamento por eventos adversos considerados relacionados com o tratamento, ocorreu em 15.6% dos doentes do grupo de pembrolizumab e em 2.8% dos doentes no grupo de placebo. Os eventos adversos que mais frequentemente motivaram a interrupção do tratamento foram diarreia, artralgia, hipotireoidismo, aumento de AST, aumento de ALT e fadiga no grupo de pembrolizumab.

Ocorreram 2 mortes no braço de tratamento com pembrolizumab (0.4%) e 1 morte no braço de tratamento com placebo. Nenhuma das mortes foram consideradas relacionadas com o tratamento.

A incidência de participantes com eventos adversos de interesse especial (EAIE), em cada categoria, foi superior para o grupo de pembrolizumab (37.5%) comparado com o grupo de placebo (6.9%). A maioria foi de grau 1 ou 2 e os mais frequentemente reportados (incidência $\geq 2\%$) foram o hipotireoidismo (21.1% para o braço de pembrolizumab e 3.6% para o braço de placebo) e o hipertireoidismo (12.7% para o braço de pembrolizumab e 0.2% para o braço de placebo). Houve descontinuação de tratamento por EAIE em 8.4% dos doentes no grupo de pembrolizumab e 0% no grupo de placebo.

Globalmente, os resultados de segurança apresentados no *Safety Update Report* são consistentes com o perfil de segurança conhecido para o pembrolizumab e não foram identificados novas questões de segurança ou novos eventos adversos imunomediados.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevivência global (crítico - 9)

Na comparação entre pembrolizumab e placebo, os dados da análise atualizada para a sobrevivência global são imaturos. A mediana da SG não foi alcançada em nenhum dos grupos; foi calculada uma HR de 0.52 (95% CI, 0.31 - 0.86); $p=0.0047677$ (tinham ocorrido apenas 33% dos 200 eventos de SG planeados para a análise final). A probabilidade de sobrevivência aos 24 meses estimada por Kaplan-Meier foi de 96.2% (95% CI, 94.1 - 97.6) no grupo de pembrolizumab e de 93.8% (95% CI, 91.3 - 95.6) no grupo de placebo.

Sobrevivência livre de doença (importante - 6)

Na data de *cut off* da análise primária da SLD tinham ocorrido 260 eventos de recidiva da doença (109 eventos no braço de pembrolizumab e 151 no braço de placebo). Ainda não tinha sido atingida a mediana da SLD em ambos os braços. O risco de recidiva da doença ou morte foi 32% inferior no braço de tratamento com pembrolizumab vs. placebo, com HR 0.68 (95% CI, 0.53 - 0.87; P=0.002 *two-sided*).

Na comparação entre pembrolizumab e placebo, a mediana da SLD continuava por ser alcançada em ambos os grupos de tratamento na análise atualizada; foi calculada uma HR de 0.63 (95% CI, 0.53 - 0.87), com valor-p nominal <0.0001 (com 283 eventos de SLD; correspondendo a 85% dos eventos de SLD planejados para a análise final). A probabilidade de sobrevivência livre de doença aos 24 meses estimada por Kaplan-Meier foi de 78.3% (95% CI, 74.3 – 81.8) no grupo de pembrolizumab e de 67.3% (95% CI, 62.9 – 71.3) no grupo de placebo.

Foi feita uma avaliação dos resultados da SLD de acordo com o estado de doença na linha de base (análise atualizada), com cálculo de uma HR 0.68 (95% CI, 0.53 – 0.88) no grupo de doentes sem evidência de doença metastática (M0) e de uma HR 0.28 (95% CI, 0.12 - 0.66) no grupo de doentes com doença metastática ressecada e sem evidência de doença (M1 NED).

Qualidade de vida relacionada com a saúde (crítico - 9)

Não se observou uma mudança desde a linha de base considerada clinicamente significativa nem para o score FKSI-DRS nem para o score QLQ-C30 da EORTC em ambos os braços de tratamento (pembrolizumab e placebo).

A percentagem de participantes com melhoria e melhoria/estabilidade no score FKSI-DRS foi numericamente superior no grupo de placebo (12.2% [95% CI, 9.4 - 15.4] e 66.1% [95% CI, 61.8 - 70.3], respetivamente) comparado com o grupo de pembrolizumab (7.7% [95% CI, 5.5 - 10.4] e 56.9% [95% CI, 52.4 - 61.4], respetivamente). A percentagem de participantes que sofreram deterioração no score FKSI-DRS foi 30.6% (95% CI, 26.6 - 35.0) no grupo de pembrolizumab e 23.1% (95% CI, 19.5 - 27.1) no grupo de placebo.

Não se verificou uma deterioração considerada clinicamente significativa na qualidade de vida relacionada com a saúde (avaliada pelas ferramentas FKSI-DRS e QLQ-C30 da EORTC) com o tratamento com pembrolizumab (vs. placebo) entre a linha de base e a 52ª semana. A percentagem de participantes que sofreram deterioração no score FKSI-DRS foi superior para o grupo de pembrolizumab vs. placebo.

Número de eventos adversos (importante - 6)

Ocorreram eventos adversos (de qualquer causa) em 96.3% (470/488) dos doentes que receberam pembrolizumab e em 91.3% (453/496) dos doentes que receberam placebo.

Quanto aos eventos adversos relacionados com o tratamento, ocorreram em 79.1% (386/488) dos doentes no grupo de pembrolizumab e em 53.4% (265/496) dos doentes no grupo de placebo.

Número de eventos adversos de grau ≥ 3 (crítico - 8)

Ocorreram eventos adversos (de qualquer causa) de grau ≥ 3 em 32.2% (157/488) dos doentes no grupo de pembrolizumab e em 17.7% (88/496) dos doentes no grupo de placebo.

Foram descritos eventos adversos relacionados com o tratamento de grau ≥ 3 em 18.6% (91/488) dos doentes no grupo de pembrolizumab e em 1.2% (6/496) dos doentes no grupo de placebo.

Mortalidade relacionada com o tratamento (crítico - 9)

Ocorreram 2 mortes no braço de tratamento com pembrolizumab (0.4%) e 1 morte no braço de tratamento com placebo. Nenhuma das mortes foram consideradas relacionadas com o tratamento do estudo.

Abandono do tratamento por eventos adversos (crítico - 8)

Verificou-se descontinuação do tratamento por eventos adversos relacionados com o tratamento em 18.2% (89/488) dos doentes tratados com pembrolizumab e em 0.8% (4/496) dos doentes tratados com placebo.

Sobrevivência livre de progressão 2

Não foi realizada análise formal deste *outcome*.

7. Qualidade da evidência submetida

Classificou-se o risco de viés dos ensaios analisados.

Tabela 7 - Avaliação do risco de viés dos ensaios ATLAS e FLAIR.

	Risco de viés					
Estudos	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
ATLAS	Sim	Incerto	Sim	Não ^a	Sim	Não ^b

Nota: 'sim' significa baixo risco de viés

- (a) Os dados da análise da sobrevivência global são imaturos (33% dos 200 eventos de SG planeados para a análise final); (b) A população do estudo é heterogénea, incluindo maioritariamente doentes M0 risco intermédio/alto, e também M0 alto risco e M1 NED, sendo que na análise de subgrupos é avaliado o HR de acordo com o status de doença metastática M0 e M1 NED.

Outcomes	Risco de viés	Inconsistência	Comparação indirecta	Imprecisão	Qualidade	Classificação de outcomes	Nº Estudos
Sobrevivência global	Não grave	NA	NA	Muito grave ^a	Muito Baixa ^a	Crítico	1
Sobrevivência livre de doença	Não grave	NA	NA	Não grave	Alta	Importante	1
Qualidade de vida	Não grave	NA	NA	Moderada ^b	Moderada	Crítico	1
Eventos adversos do tratamento	Não grave	NA	NA	Moderada ^b	Moderada	Importante	1
Eventos adversos de grau 3 e 4	Não grave	NA	NA	Moderada ^b	Moderada	Crítico	1
Mortalidade relacionada com o tratamento	Não grave	NA	NA	Moderada ^b	Moderada	Crítico	1
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	Não grave	NA	NA	Moderada ^b	Moderada	Crítico	1

Nota: (a) os dados da análise da sobrevivência global são imaturos (33% dos 200 eventos de SG planeados para a análise final); (b) Não foram apresentados dados para as 2 subpopulações do PICO

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional do pembrolizumab na indicação “em monoterapia está indicado para o tratamento adjuvante de adultos com carcinoma de células renais com risco de recorrência aumentado após nefrectomia ou após nefrectomia e ressecção de lesões metastáticas”.

Nesta perspetiva, a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao ensaio KEYNOTE-564.

Os resultados do ensaio KEYNOTE-564 foram sugestivos de superioridade do pembrolizumab face a placebo em relação à SLD. Na última análise disponível, os dados da análise atualizada para a sobrevivência global ainda eram imaturos, mas sugerem superioridade do pembrolizumab. Observou-se um aumento da toxicidade com o tratamento com pembrolizumab, havendo uma maior taxa de descontinuação do tratamento por eventos adversos e maior taxa de eventos adversos G3-4 no grupo de tratamento.

Relativamente às 2 subpopulações definidas na matriz inicial de avaliação, uma avaliação dos resultados da SLD de acordo com o estado de doença na linha de base sugeriu que esta vantagem se verificou nos dois subgrupos.

O ensaio KEYNOTE-564 incluiu apenas doentes com carcinoma renal com componente de células claras, pelo que se sugere uma restrição a esta população.

Conclui-se que existe sugestão de Valor Terapêutico Acrescentado não quantificável do pembrolizumab em relação a placebo em doentes com carcinoma renal com componente de células claras.

Sugere-se que esta recomendação fique condicional à submissão por parte do titular de AIM da análise final da sobrevida global (prevista para quando ocorrerem cerca de 200 eventos de SG).

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

Relativamente ao *endpoint* primário de eficácia, na data de *cut off* da análise primária da SLD tinham ocorrido 260 eventos de recidiva da doença (109 eventos no braço de pembrolizumab e 151 no braço de placebo). Ainda não tinha sido atingida a mediana da SLD em ambos os braços. O risco de recidiva da doença ou morte foi 32% inferior no braço de tratamento com pembrolizumab vs. placebo, com HR 0.68 (95% CI, 0.53 - 0.87; P=0.002 *two-sided*).

Foi feita uma avaliação dos resultados da SLD de acordo com o estado de doença na linha de base (análise atualizada), com cálculo de uma HR 0.68 (95% CI, 0.53 – 0.88) no grupo de doentes sem evidência de doença metastática (M0) e de uma HR 0.28 (95% CI, 0.12 - 0.66) no grupo de doentes com doença metastática ressecada e sem evidência de doença (M1 NED).

Na comparação entre pembrolizumab e placebo, os dados da análise atualizada para a sobrevivência global são imaturos. A mediana da SG não foi alcançada em nenhum dos grupos; foi calculada uma HR de 0.52 (95% CI, 0.31 - 0.86); p=0.0047677 (tinham ocorrido apenas 33% dos 200 eventos de SG planeados para a análise final). A probabilidade de sobrevivência aos 24 meses estimada por Kaplan-

Keytruda (Pembrolizumab)

Meier foi de 96.2% (95% CI, 94.1 - 97.6) no grupo de pembrolizumab e de 93.8% (95% CI, 91.3 - 95.6) no grupo de placebo.

Não se observou uma mudança desde a linha de base considerada clinicamente significativa nem para o score FKS-DRS nem para o score QLQ-C30 da EORTC em ambos os braços de tratamento.

Verificou-se descontinuação do tratamento por eventos adversos relacionados com o tratamento em 18.2% (89/488) dos doentes tratados com pembrolizumab e em 0.8% (4/496) dos doentes tratados com placebo.

Foram descritos eventos adversos relacionados com o tratamento de grau ≥ 3 em 18.6% (91/488) dos doentes no grupo de pembrolizumab e em 1.2% (6/496) dos doentes no grupo de placebo.

Ocorreram 2 mortes no braço de tratamento com pembrolizumab (0.4%) e 1 morte no braço de tratamento com placebo. Nenhuma das mortes foram consideradas relacionadas com o tratamento do estudo.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do pembrolizumab na indicação “em monoterapia está indicado para o tratamento adjuvante de adultos com carcinoma de células renais com risco de recorrência aumentado após nefrectomia ou após nefrectomia e ressecção de lesões metastáticas”.

Nesta perspetiva, a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao ensaio KEYNOTE-564.

Os resultados do ensaio KEYNOTE-564 foram sugestivos de superioridade do pembrolizumab face a placebo em relação à SLD. Na última análise disponível, os dados da análise atualizada para a sobrevivência global ainda eram imaturos, mas sugerem superioridade do pembrolizumab. Observou-se um aumento da toxicidade com o tratamento com pembrolizumab, havendo uma maior taxa de descontinuação do tratamento por eventos adversos e maior taxa de eventos adversos G3-4 no grupo de tratamento.

Relativamente às 2 subpopulações definidas na matriz inicial de avaliação, uma avaliação dos resultados da SLD de acordo com o estado de doença na linha de base sugeriu que esta vantagem se verificou nos dois subgrupos.

O ensaio KEYNOTE-564 incluiu apenas doentes com carcinoma renal com componente de células claras, pelo que se sugere uma restrição a esta população.

Conclui-se que existe sugestão de Valor Terapêutico Acrescentado não quantificável do pembrolizumab em relação a placebo em doentes com carcinoma renal com componente de células claras.

Sugere-se que esta recomendação fique condicional à submissão por parte do titular de AIM da análise final da sobrevida global (prevista para quando ocorrerem cerca de 200 eventos de SG).

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

Relativamente ao *endpoint* primário de eficácia, na data de *cut off* da análise primária da SLD tinham ocorrido 260 eventos de recidiva da doença (109 eventos no braço de pembrolizumab e 151 no braço de placebo). Ainda não tinha sido atingida a mediana da SLD em ambos os braços. O risco de recidiva da doença ou morte foi 32% inferior no braço de tratamento com pembrolizumab vs. placebo, com HR 0.68 (95% CI, 0.53 - 0.87; P=0.002 *two-sided*).

Foi feita uma avaliação dos resultados da SLD de acordo com o estado de doença na linha de base (análise atualizada), com cálculo de uma HR 0.68 (95% CI, 0.53 – 0.88) no grupo de doentes sem evidência de doença metastática (M0) e de uma HR 0.28 (95% CI, 0.12 - 0.66) no grupo de doentes com doença metastática ressecada e sem evidência de doença (M1 NED).

Na comparação entre pembrolizumab e placebo, os dados da análise atualizada para a sobrevivência global são imaturos. A mediana da SG não foi alcançada em nenhum dos grupos; foi calculada uma HR de 0.52 (95% CI, 0.31 - 0.86); p=0.0047677 (tinham ocorrido apenas 33% dos 200 eventos de SG planeados para a análise final). A probabilidade de sobrevivência aos 24 meses estimada por Kaplan-

Keytruda (Pembrolizumab)

Meier foi de 96.2% (95% CI, 94.1 - 97.6) no grupo de pembrolizumab e de 93.8% (95% CI, 91.3 - 95.6) no grupo de placebo.

Não se observou uma mudança desde a linha de base considerada clinicamente significativa nem para o score FKS-DRS nem para o score QLQ-C30 da EORTC em ambos os braços de tratamento.

Verificou-se descontinuação do tratamento por eventos adversos relacionados com o tratamento em 18.2% (89/488) dos doentes tratados com pembrolizumab e em 0.8% (4/496) dos doentes tratados com placebo.

Foram descritos eventos adversos relacionados com o tratamento de grau ≥ 3 em 18.6% (91/488) dos doentes no grupo de pembrolizumab e em 1.2% (6/496) dos doentes no grupo de placebo.

Ocorreram 2 mortes no braço de tratamento com pembrolizumab (0.4%) e 1 morte no braço de tratamento com placebo. Nenhuma das mortes foram consideradas relacionadas com o tratamento do estudo.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento pembrolizumab na indicação de tratamento adjuvante de adultos com carcinoma de células renais com risco de recorrência aumentado após nefrectomia ou após nefrectomia e ressecção de lesões metastáticas com componente de células claras.

O comparador considerado foi vigilância ativa, estando de acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS.

A população de doentes considerada no modelo económico está alinhada com a população do estudo KEYNOTE-564 (estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo) e está conforme a população definida pela avaliação farmacoterapêutica.

A perspectiva dos custos adotada no caso de referência é a do SNS. O horizonte temporal considerado pelo modelo económico em caso base foi de cerca de 40 anos, com a premissa de que após este tempo

a proporção de doentes vivos é negligenciável em ambos os ramos de tratamento. A taxa de atualização aplicada é de 4% para os custos e consequências.

Foi desenvolvido um modelo de decisão que assume uma estrutura de Markov de 4 estadios de saúde: estadio livre de doença (disease-free, DF), estadio de recidiva loco-regional (locoregional recurrence, LR), metástases à distância (distant metastases, DM) e estadio absorvente morte. Todos os doentes iniciam o modelo no estadio DF, após nefrectomia.

As probabilidades de transição a partir do estadio DF para qualquer um dos restantes três estadios (LR, DM e morte) foram estimadas com base numa análise de sobrevivência dos dados provenientes do ensaio KEYNOTE-564, tendo em conta a existência de riscos competitivos.

As probabilidades de transição foram derivadas via dados do registo SEER-Medicare, com a distribuição exponencial oferecendo melhor fit aos dados relativos à transição do estadio LR para DM. Para a transição LR para morte foi assumido um risco igual ao estimado para a transição do estadio DF para morte.

Para transições do estadio de DM para morte foi assumido que esta transição depende da terapêutica realizada na primeira linha (1L) metastática e, desta forma, a opinião de peritos eliciada foi utilizada para informar a distribuição dos regimes usados em 1L metastática em Portugal.

O modelo considerou os eventos adversos (EA) de grau 3+ que apresentaram uma incidência superior ou igual a 5%. Os dados de EAs foram obtidos através do ensaio KEYNOTE-564. Assumiu-se que os EAs ocorreram uma única vez na análise aplicando-se um decréscimo de utilidade a todos os doentes referente ao risco de ocorrer um ou mais EAs. Os EAs têm, portanto, impacto nas utilidades e nos custos estimados pelo modelo económico.

Os ponderadores de qualidade de vida utilizados no modelo foram baseados nos dados do questionário EQ-5D-5L, recolhidos no ensaio KEYNOTE-564, e nos dados do questionário EQ-5D-3L, recolhidos no ensaio KEYNOTE-426 (estudo fase 3, aleatorizado, aberto, multicêntrico de pembrolizumab + axitinib vs sunitinib no tratamento de 1L para CCR avançado). Para o cálculo das utilidades a empresa recorreu aos algoritmos baseados nas preferências da população portuguesa, estimados para cada uma das ferramentas.

Foram consideradas as seguintes categorias de custos: custos da terapêutica, incluindo aquisição e administração de medicamentos (nos regimes considerados no modelo no estadio LR, em 1L, 2L e 3L metastática), custos associados ao seguimento de doentes, custos relacionados com efeitos adversos e custos relativos a cuidados de fim de vida.

Os custos unitários dos medicamentos foram obtidos através das bases de dados nacionais usuais.

Os custos unitários de recursos de saúde (i.e. consultas, urgências sem internamento, meios complementares de diagnóstico e terapêutica, administração da terapêutica, consumos com internamento) basearam-se nos preços definidos em Portaria.

A quantificação de recursos consumidos por adultos com CCR com risco de recorrência aumentado após nefrectomia ou após nefrectomia e ressecção de lesões metastáticas foi estimada com recurso a um painel de peritos portugueses.

Os custos considerados no modelo são relevantes para a análise e consistentes com perspetiva adotada. O cálculo dos custos está de acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS e os RCMs dos medicamentos (posologias, ciclos de tratamento, duração de tratamento).

Foi considerado que o estudo é válido para a tomada de decisão, concluindo que o tratamento é custo-efetivo no contexto português. Esta recomendação está condicional à submissão por parte do titular de AIM de evidência adicional relativa a SG do estudo pivotal KEYNOTE-564.

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos: as limitações do modelo económico foram, na sua maioria, justificadas ou colmatadas satisfatoriamente por parte da empresa; embora os parâmetros do modelo tenha sido corretamente sujeitos a análise de sensibilidade, demonstrando a robustez dos resultados de custo-efetividade, subsiste ainda incerteza parametrizável relativa a imaturidade dos dados do estudo pivotal KEYNOTE-564 e incerteza não parametrizável proveniente da utilização de dados RWE para informar o modelo.

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

11. Conclusões

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

Keytruda (Pembrolizumab)

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

Guidelines EAU 2022 - [Renal Cell Carcinoma - INTRODUCTION - Uroweb](#), acessado a 14.03.2022

Escudier B *et al*; Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; *Annals of Oncology* 30: 706–720, 2019; eUpdate 28 September 2021

Padala S *et al*; Epidemiology of Renal Cell Carcinoma; [World J Oncol.](#) 2020 Jun; 11(3): 79–87

GLOBOCAN 2020 - <http://gco.iarc.fr/today/home>; acessado a 10.03.2022

Niederhuber J *et al*; *Abeloff's Clinical Oncology*, Sixth Edition; Elsevier 2020

Sorbellini M *et al*. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2005; 173:48-51.

Choueiri TK *et al*; Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma; *N Engl J Med* 2021;385:683-94.

Ravaud A *et al*; Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy; *N Engl J Med.* 2016 Dec; 375(23):2246-2254

Krabbe LM *et al*; Surgical Management of Renal Cell Carcinoma; [Semin Intervent Radiol.](#) 2014 Mar; 31(1): 27–32

Gupta K *et al*; Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review; [Cancer Treat Rev.](#) 2008 May; 34(3):193-205.

RCM do medicamento KEYTRUDA ([Keytruda, INN-pembrolizumab \(europa.eu\)](#))

Clinical Study Report. KEYNOTE-564

Efficacy Update Report. KEYNOTE-564