

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

KEYTRUDA (PEMBROLIZUMAB)

Em combinação com quimioterapia como tratamento neoadjuvante e continuado em monoterapia como tratamento adjuvante após cirurgia, para o tratamento de adultos com cancro da mama triplo-negativo localmente avançado ou em estadio precoce com elevado risco de recorrência.

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

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 como tratamento neoadjuvante e continuado em monoterapia como tratamento adjuvante após cirurgia, para o tratamento de adultos com cancro da mama triplo-negativo localmente avançado ou em estadió precoce com elevado risco de recorrência.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA: O medicamento Keytruda (Pembrolizumab) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público, em combinação com quimioterapia, como tratamento neoadjuvante e continuado em monoterapia como tratamento adjuvante após cirurgia, para o tratamento de adultos com cancro da mama triplo-negativo localmente avançado ou em estadió precoce com elevado risco de recorrência.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de pembrolizumab mais quimioterapia neoadjuvante, seguido de pembrolizumab em monoterapia como terapêutica adjuvante, em relação a quimioterapia como terapêutica neoadjuvante.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Keytruda (pembrolizumab), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios da sua utilização em combinação com quimioterapia como tratamento neoadjuvante e, de seguida, continuado em monoterapia como tratamento adjuvante após cirurgia, 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.

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).

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 tem origem nos ductos ou lóbulos do tecido mamário. Considera-se em estadió 'precoce' se estiver limitado à mama ou aos gânglios linfáticos, sem extensão para outras localizações à distância.

Segundo dados do GLOBOCAN, em 2020, houve 1864 mortes por cancro da mama, tendo este sido a 5ª causa de morte por cancro em Portugal. O cancro da mama foi o tumor mais diagnosticado em 2020, com uma incidência de aproximadamente 7000 casos (taxa ajustada por idade de 70/100.000).

Aproximadamente 2/3 dos cancros da mama são diagnosticados em estadió local precoce (estadió I-II) e cerca de 25% em estadió loco-regional (estadió III).

O cancro de mama não pode ser considerado uma entidade clínica-patológica única. De facto, na atualidade, é unanimemente vista como uma doença altamente heterogénea onde diferentes tipos de tumor exibem características histopatológicas e biológicas variáveis, diferentes outcomes clínicos e diferentes respostas às terapêuticas sistémicas.

O cancro de mama é caracterizado pelo status dos recetores hormonais – recetor de estrogénio alfa (RE), recetores de progesterona (RP) - e o fator de crescimento epidérmico 2 (HER2) que desempenham um papel major na determinação do fenótipo do tumor e nas decisões terapêuticas. Na prática clínica distinguimos atualmente 3 grandes subtipos biológicos de cancro de mama: recetor hormonal positivo/HER2 negativo (RH+/HER2-), HER2 positivo (HER2+) e triplo negativo (TN). Aproximadamente 75% dos tumores da mama expressam recetores de estrogénio. O tratamento vai depender da expressão de determinados recetores (RH e HER2), da extensão da doença e dos tratamentos prévios.

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.

Em 2011, foi proposta uma nova classificação dos CMTN. Neste estudo 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.

Recorre-se ao tratamento (neo)adjuvante para reduzir o risco de recorrência da doença após o tratamento cirúrgico. Portanto, a decisão de realizar terapêutica adjuvante vai depender da determinação do risco de recorrência e dos potenciais riscos e benefícios do tratamento.

A utilização de quimioterapia (QT) neoadjuvante tem vantagens relativamente à adjuvante. A primeira permite aumentar a taxa de cirurgia conservadora por via da redução do volume tumoral, diminuindo a necessidade de mastectomia; mas é também informativa relativamente ao comportamento da doença, porque permite avaliar a sensibilidade à QT na peça operatória, através da resposta patológica.

A existência de resposta patológica completa (pCR de pathologic Complete Response) tem sido associada a melhores sobrevivência livre de recorrência e sobrevivência global. Nesse sentido, tem vindo a ser cada vez mais utilizada como endpoint nos ensaios clínicos que investigam tratamentos neoadjuvantes, sobretudo na doença triplo negativa e HER2 positiva. No entanto, deve sublinhar-se que a pCR não tem validação como verdadeiro endpoint surrogado de sobrevivência em cancro da mama.

Devido à ausência de alvos terapêuticos, a 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 QT, dada elevada taxa de resposta patológica após QT 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.

Os doentes com CMTN têm maior risco de recorrência à distância e o tempo para essa recorrência é habitualmente mais curto do que nos outros subgrupos de cancro da mama, aproximadamente de 3 anos. Também a sobrevivência desde o diagnóstico de doença avançada é habitualmente curta (cerca de 12-18 meses).

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Pembrolizumab é um 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. 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. A dose recomendada em adultos é 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas, administrada por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos.

Após deteção de cancro de mama (CM), a primeira etapa será o estadiamento e avaliação de risco. Num estadio precoce, está preconizada a avaliação locorregional. No cancro de mama triplo negativo (CMTN), o tratamento local do tumor primário, com cirurgia e/ou radioterapia, e a abordagem da axila deverão seguir as orientações clínicas comuns aos restantes subtipos de cancro da mama. A quimioterapia adjuvante é considerada em tumores $\geq 0,5$ cm ou N+ (gânglios linfáticos regionais

positivos), dado que os CMTN têm maior risco de recidiva. As antraciclina e taxanos são os pilares da QT no CM, incluindo em CMTN. Parece ser mais vantajosa a utilização sequencial de antraciclina e taxanos do que a sua administração concomitante. Em contexto curativo, a duração do tratamento sistémico antineoplásico será de seis a oito ciclos.

As opções terapêuticas no tratamento neoadjuvante são semelhantes aos restantes subtipos de CM, nomeadamente nos doentes com CM localmente avançado, inoperável à apresentação ou em quem se objetive cirurgia conservadora. Os esquemas de QT mais comumente utilizados nos CM HER2 negativos são baseados em doxorubicina ou epirubicina e ciclofosfamida (AC/EC) seguidos de docetaxel ou paclitaxel. Em alternativa, em caso de contraindicação, devem ser utilizados esquemas de QT sem antraciclina, como docetaxel com ciclofosfamida (TC).

Tem vindo a ser cada vez mais utilizados os sais de platina no tratamento neoadjuvante, mais concretamente de carboplatina, com base no aumento da taxa de resposta patológica completa.

Outra opção é a utilização de capecitabina em doentes com tumores HER2 negativo com doença residual após terapêutica neoadjuvante (com antraciclina, taxano ou ambos) seguida de cirurgia.

A imunoterapia tem demonstrado benefício em diversos tipos de cancro e em comparação com outros subtipos de CM, este parece ser mais «imunogénico» e, por isso, poderá responder melhor a estratégias terapêuticas de imunoterapia.

Adequação das apresentações à posologia¹

Não aplicável.

Horizonte temporal¹

O horizonte temporal não deverá ser inferior a 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, sendo os restantes 65% correspondentes a tumores precoces ou localmente avançados (estádios I-III), num total de 686 doentes candidatas a terapêutica neoadjuvante por ano. É difícil a estimativa de doentes com tumores muito precoces (estádios I com T1a e T1b).

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de pembrolizumab *“em combinação com quimioterapia como tratamento neoadjuvante e continuado em monoterapia como tratamento adjuvante após cirurgia, para o tratamento de adultos com cancro da mama triplo-negativo localmente avançado ou em estadio precoce com elevado risco de recorrência”*.

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção e os comparadores selecionados para avaliação de pembrolizumab.

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com cancro da mama triplo-negativo localmente avançado ou em estadio precoce com elevado risco de recorrência, não previamente tratados	Pembrolizumab em combinação com quimioterapia neoadjuvante padrão* seguido por pembrolizumab adjuvante	– Quimioterapia neoadjuvante/adjuvante padrão* sem pembrolizumab

*Para quimioterapia adjuvante / neoadjuvante padrão ver parágrafos 2.13 e 2.14.

Termos de comparação¹Tabela 2: Termos de comparação¹

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Pembrolizumab em combinação com quimioterapia com 8 doses de 200 mg a cada 3 semanas ou 4 doses de 400 mg a cada 6 semanas ou até progressão da doença que impossibilite cirurgia definitiva ou toxicidade inaceitável, seguidas de tratamento adjuvante com pembrolizumab em monoterapia com 9 doses de 200 mg a cada 3 semanas ou 5 doses de 400 mg a cada 6 semanas ou até recorrência da doença ou toxicidade inaceitável.
	Medicamento comparador	Paclitaxel, na dose de 175 mg/m ² , de 3 em 3 semanas IV Docetaxel, na dose de 75 mg/m ² , em intervalos de três semanas IV Carboplatina, na dose de 4-5x (taxa de filtração glomerular+25) durante 1 hora IV no dia 1 (cada 3 semanas) Ciclofosfamida, na dose de 600 mg/m ² , em intervalos de três semanas x 4 ciclos IV Doxorrubicina, na dose de 60 mg/m ² IV Epirubicina, na dose de 60 mg/m ² IV Capecitabina, na dose de 1250 mg/ m ² , duas vezes por dia, durante 14 dias, seguida de um período de descanso de 7 dias, em ciclos de 21/21 dias.

Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Administrado em hospital de dia exigindo deslocação à instituição hospitalar e não exige administração de pré-medicação.
	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	crítica
Qualidade de vida	9	crítica
Sobrevivência livre de eventos	5	importante
Sobrevivência livre de doença invasiva	6	importante
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	crítica

Descontinuação da terapêutica por toxicidade	8	crítica
Eventos adversos G3-4	7	crítica
Eventos adversos	6	importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

O TAIM submeteu um único estudo (estudo P522V03MK3475)²⁻³ para suportar o benefício adicional de pembrolizumab em combinação com quimioterapia neoadjuvante padrão seguido por pembrolizumab adjuvante em comparação com quimioterapia neoadjuvante/adjuvante padrão sem pembrolizumab.

O estudo P522V03MK3475²⁻³, foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 194 centros de 21 países (Portugal participou), que incluiu 1174 doentes com cancro da mama triplo negativo, localmente avançado ou em estadios precoces com elevado risco de recorrência, não metastático, não previamente tratados, que foram aleatorizados numa relação de 2:1 para receberem pembrolizumab mais quimioterapia neoadjuvante, seguido de pembrolizumab em monoterapia como terapêutica adjuvante (n= 784), ou placebo mais quimioterapia neoadjuvante (n= 390), seguido de placebo como terapêutica adjuvante, e avaliou a resposta patológica completa e a sobrevivência livre de eventos.

Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação.

Descrição dos estudos analisados

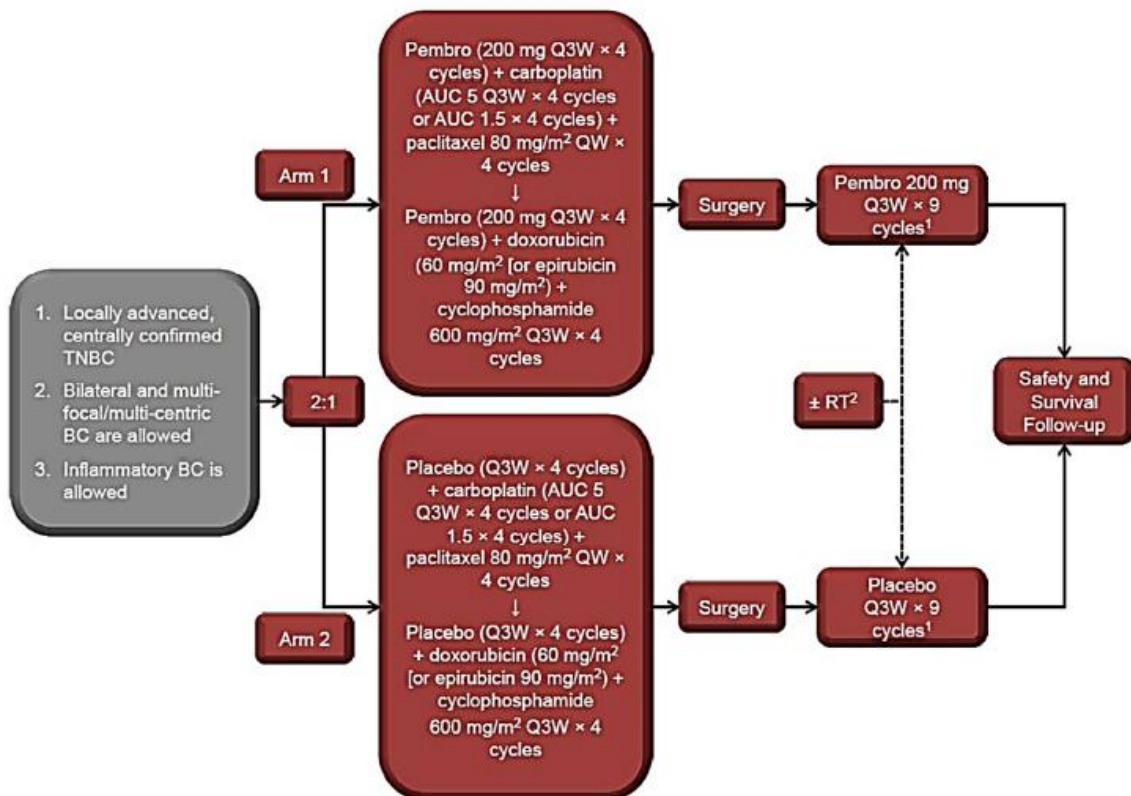
Estudo P522V03MK34752

Desenho de estudo

O estudo P522V3MK34752, foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 194 centros de 21 países (Portugal participou), que incluiu 1174 doentes com cancro da mama triplo negativo, localmente avançado ou em estadio precoce com elevado risco de recorrência, não metastático, não previamente tratados, que foram aleatorizados numa relação de 2:1 para receberem pembrolizumab na dose de 200 mg cada 3 semanas em perfusão endovenosa mais quimioterapia neoadjuvante, seguido de pembrolizumab em monoterapia como terapêutica adjuvante (n= 784), ou placebo mais quimioterapia neoadjuvante (n= 390), seguido de placebo como terapêutica adjuvante, e avaliou a resposta patológica completa e a sobrevivência livre de eventos.

O estudo incluiu três fases: fase de seleção (screening), fase de tratamento, e fase de seguimento. O desenho do estudo P522V03MK3475 está representado na Figura 1.

Figura 1: Desenho do estudo P522V03MK3475



AUC=area under the curve; BC=breast cancer; TNBC=triple-negative breast cancer; pembro=pembrolizumab; QW=every week; Q3W=every 3 weeks; RT=radiation therapy

Fonte: Extraído de referência 2

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com cancro da mama triplo negativo localmente avançado, não metastático (M0), não previamente tratado, definido pelos seguintes estadios tumorais (T) e de gânglios linfáticos (N):

- T1c, N1-N2
- T2, N0-N2
- T3, N0-N2
- T4a-d, N0-N2

Para serem incluídos, os doentes tinham ainda de apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1, apresentarem função de órgão adequada, e terem uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo superior ou igual a 50% ou um valor superior ao limite inferior da normalidade para a instituição, medido por ecocardiograma ou cintigrafia cardíaca.

Foram excluídos os doentes previamente tratados para o cancro da mama por quimioterapia, terapêutica dirigida, ou radioterapia nos últimos 12 meses, ou com história de doença cardíaca significativa.

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 2:1 para receberem pembrolizumab mais quimioterapia neoadjuvante, seguido de pembrolizumab em monoterapia como terapêutica adjuvante (n= 784), ou placebo mais quimioterapia neoadjuvante (n= 390), seguido de placebo como terapêutica adjuvante, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O estudo teve um desenho em dupla ocultação. A aleatorização foi estratificada por estado ganglionar (positivo vs. negativo), tamanho tumoral (T1/T2 vs. T3/T4), e esquema de carboplatina (Q3W vs. semanal).

Procedimentos

Keytruda (Pembrolizumab)

O estudo incluiu três fases: fase de seleção (*screening*), fase de tratamento, e fase de seguimento.

O grupo pembrolizumab recebeu como terapêutica neoadjuvante pembrolizumab na dose de 200 mg cada 3 semanas, durante 4 ciclos, mais paclitaxel na dose de 80 mg/m² por semana nos dias 1, 8, 15, de ciclos de 3 semanas, durante 4 ciclos, mais carboplatina 5AUC Q3W ou 1,5AUC QW durante 4 ciclos de 3 semanas (no caso da dose semanal, era administrada nos dias 1, 8, e 15 de cada ciclo); seguido de pembrolizumab na dose de 200 mg cada 3 semanas, durante 4 ciclos, mais doxorrubicina 60 mg/m² ou epirrubicina 90 mg/m² no dia 1 de ciclos de 3 semanas durante 4 ciclos, mais ciclofosfamida 600 mg/m² a cada 3 semanas, durante 4 ciclos; seguido de pembrolizumab na dose de 200 mg cada 3 semanas, durante 9 ciclos como terapêutica adjuvante. O grupo controlo recebeu paclitaxel na dose de 80 mg/m² por semana nos dias 1, 8, 15, de ciclos de 3 semanas, durante 4 ciclos, mais carboplatina 5AUC Q3W ou 1,5AUC QW durante 4 ciclos de 3 semanas (no caso da dose semanal, era administrada nos dias 1, 8, e 15 de cada ciclo); seguido de doxorrubicina 60 mg/m² ou epirrubicina 90 mg/m² no dia 1 de ciclos de 3 semanas durante 4 ciclos, mais ciclofosfamida 600 mg/m² a cada 3 semanas, durante 4 ciclos; seguido de placebo a cada 3 semanas, durante 9 ciclos como terapêutica adjuvante.

Os procedimentos efetuados durante o estudo são descritos na Tabela 4.

Tabela 4: Procedimentos do estudo

Trial Period:	Screening Phase	Neoadjuvant Treatment Phase ^a												30 Day Safety Follow Up ^b	Definitive Surgery	30 Day Safety Follow Up (Post Definitive Surgery) ^b	Adjuvant Treatment Phase ^a	30 Day Safety Follow Up ^b	Early Discon Visit ^c	Long Term Follow Up ^d	Survival Status
		Treatment 1 (Paclitaxel/Carboplatin)						Treatment 2 (AC or EC)													
Treatment Cycle:	Screening	C1 D1	C1 D8	C1 D15	C2-C4 D1	C2-C4 D8, D15	C1 D1	C2 D1	C3 D1	C4 D1											
Scheduling Window (Days)	-28 to -1	+3	±2	±2	±2	±2	±3	±3	±3	±3	±3								± 1 month	± 1 month	
Informed Consent ^e	X																				
Informed Consent for FBR	X ^f																				
Inclusion/Exclusion Criteria	X																				
Subject Identification Card	X																				
Demographics and Medical History	X																				
Prior and Concomitant Medication Review ^g	X	X			X		X	X	X	X	X			X	X	X	X				
Treatment allocation/ randomization via IVRS ^h		X																			
Post-study Anticancer Therapy Status																			X	X	
Survival Status ⁱ																				X	
Pembrolizumab/ Placebo		X			X		X	X	X	X					X						
Paclitaxel 80 mg/m ²		X	X	X	X	X															
Carboplatin AUC ^{5j}		X			X																
Carboplatin AUC1 ^{5j}		X	X	X	X	X															

Keytruda (Pembrolizumab)

Trial Period:	Screening Phase	Neoadjuvant Treatment Phase ^a								30 Day Safety Follow Up ^b	Definitive Surgery	30 Day Safety Follow Up (Post Definitive Surgery) ^b	Adjuvant Treatment Phase ^a	30 Day Safety Follow Up ^b	Early Discon Visit ^c	Long Term Follow Up ^d	Survival Status	
		Treatment 1 (Paclitaxel/Carboplatin)				Treatment 2 (AC or EC)												
Treatment Cycle:	Screening	C1 D1	C1 D8	C1 D15	C2-C4 D1	C2-C4 D8, D15	C1 D1	C2 D1	C3 D1	C4 D1			C1-C9 D1					
Scheduling Window (Days)	-28 to -1	+3	±2	±2	±2	±2	±3	±3	±3	±3	±3	Surgery	±3	±3	±3		± 1 month	± 1 month
Doxorubicin 60 mg/m ² or Epirubicin 90 mg/m ²							X	X	X	X								
Cyclophosphamide 600 mg/m ²							X	X	X	X								
Review Adverse Events ^e	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X ^f	X ^f		
12-Lead ECG (Locally performed)	X						X ^g				X				X	X		
MUGA or ECHO for LVEF Assessment	X						X ^g				X				X	X		
Full Physical Examination	X																	
Directed Physical Examination		X			X		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
Vital Signs, Height and Weight ^h	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
ECOG Performance Status ⁵	X	X			X		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
Pregnancy Test – Urine or Serum β-HCG ^g	X																	
Blood for menopausal status (if applicable) ³	X																	
ePROs ⁷		X					X			X			X (C1, C5, C9)		X	X		

Trial Period:	Screening Phase	Neoadjuvant Treatment Phase ^a								30 Day Safety Follow Up ^b	Definitive Surgery	30 Day Safety Follow Up (Post Definitive Surgery) ^b	Adjuvant Treatment Phase ^a	30 Day Safety Follow Up ^b	Early Discon Visit ^c	Long Term Follow Up ^d	Survival Status	
		Treatment 1 (Paclitaxel/Carboplatin)				Treatment 2 (AC or EC)												
Treatment Cycle:	Screening	C1 D1	C1 D8	C1 D15	C2-C4 D1	C2-C4 D8, D15	C1 D1	C2 D1	C3 D1	C4 D1			C1-C9 D1					
Scheduling Window (Days)	-28 to -1	+3	±2	±2	±2	±2	±3	±3	±3	±3	±3	Surgery	±3	±3	±3		± 1 month	± 1 month
PT/INR and aPTT/PTT ⁵	X										X		X		X	X		
CBC with Differential ^{5,6,7}	X ⁸		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Chemistry Panel ^{7,8,9,10}	X ⁸		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinalysis ^{8,9,10}	X ⁸				X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
T3, FT4 and TSH ^{8,9,10}	X ⁸						X				X		X		X	X	X	X
LDH	X										X		X		X	X		
Breast MRI ⁹	X ⁹						X ⁹				X ⁹							
Blood for Plasma Biomarker Analyses ⁷		X			X ⁷		X									X		
Blood for Serum Biomarker Analyses ⁷		X			X		X									X		
Blood for RNA Analyses ⁷		X			X ⁷		X			X						X		
Blood for Genetic Analyses ⁷		X																
pCR assessment											X							
Core tumor tissue biopsy for translational research	X				X ¹¹							X ¹¹						X ¹¹
Definitive surgery											X ¹¹							
FFPE tissue or slides for TNBC status ¹²	X																	X ¹²

Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de resultado

As medidas de resultado primárias foram a taxa de resposta patológica completa e a sobrevivência livre de eventos. A taxa de resposta patológica completa (ypT0/Tis ypN0) foi definida como a proporção de doentes sem cancro invasivo residual na avaliação da peça completa ressecada de mama e de todos os gânglios linfáticos colhidos, avaliados por hematoxilina eosina, na altura da cirurgia. A sobrevivência livre de eventos foi definida como o tempo desde a aleatorização até um dos seguintes eventos: progressão da doença que impede a cirurgia, recorrência local ou à distância, segunda neoplasia primária (da mama ou outros cancros), ou morte de qualquer causa.

As medidas de resultado secundárias foram a resposta patológica completa definida como a proporção de doentes sem doença invasiva residual e sem cancro in situ na avaliação da peça completa de mama e de todos os gânglios linfáticos ressecados na altura da cirurgia, avaliados por hematoxilina eosina (ypT0 ypN0); a resposta patológica completa definida como a proporção de doentes sem doença invasiva residual, independentemente da existência de carcinoma ductal in situ ou de envolvimento ganglionar, na avaliação da peça completa de mama e de todos os gânglios linfáticos ressecados na altura da cirurgia (ypT0/Tis); e a sobrevivência global.

Análise estatística

Para todas as análises de eficácia foi utilizada a população intenção de tratar, que incluiu todos os doentes aleatorizados. Os doentes foram analisados no grupo a que foram alocados. Para todas as análises de segurança foi utilizada a população que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

O estudo foi desenhado para mostrar superioridade de pembrolizumab em relação ao controlo, nas medidas de resultado primárias. A sobrevivência livre de eventos e a sobrevivência global foram avaliadas pelo método de Kaplan-Meier usando o modelo de regressão de Cox estratificado.

A Tabela 5 mostra a estratégia de análise para as medidas de resultado principais.

Tabela 5: *Estratégia de análise para as medidas de resultado principais*

Endpoint/Variable (Description, Time Point)	Statistical Method [†]	Analysis Population	Missing Data Approach
Primary Hypothesis 1			
pCR(ypT0/Tis ypN0) in subjects with locally advanced TNBC	Stratified M & N method [‡]	ITT	Subjects with relevant data missing are considered non-responders
Primary Hypothesis 2			
EFS in subjects with locally advanced TNBC	Test: Stratified log-rank test Estimation: Stratified Cox model with Efron's tie handling method	ITT	See Table 10 for censoring rules
Secondary Hypothesis			
pCR (ypT0 ypN0) in subjects with locally advanced TNBC	Stratified M & N method [‡]	ITT	Subjects with relevant data missing are considered non-responders
[†] Statistical models are described in further details in the text. For stratified analyses, the stratification factors used for randomization will be used as stratification factors for analysis. [‡] Miettinen and Nurminen method.			

Fonte: Extraído de referência 3

O CSR submetido reporta os dados à data da 4ª análise interina. No protocolo final, estavam planeadas duas análises interinas para avaliar o efeito do tratamento na resposta patológica completa (ypT0/Tis ypN0), e estavam planeadas sete análises de eficácia e uma análise final para avaliar o efeito do tratamento na sobrevivência livre de eventos. A primeira análise interina estava programada ocorrer cerca de 18 meses após o primeiro doente ter sido aleatorizado, quando o recrutamento estivesse completo, e 717 participantes tivessem sido submetidos a cirurgia após 6 meses de tratamento neoadjuvante. Esta análise tinha por objetivo demonstrar a superioridade de pembrolizumab mais quimioterapia em relação a placebo mais quimioterapia na resposta patológica completa (ypT0/Tis ypN0). A segunda análise interina estava prevista ocorrer 36 meses após o primeiro doente ter sido aleatorizado, e tivessem ocorrido 238 eventos sobrevivência livre de eventos. Esta análise tinha por objetivo demonstrar a superioridade de pembrolizumab mais quimioterapia em relação a placebo mais quimioterapia na sobrevivência livre de eventos. A análise final do estudo estava prevista ocorrer cerca de 98 meses após o primeiro doente ter sido aleatorizado, quando tivessem ocorrido 332 eventos sobrevivência livre de eventos.

Estes dados são apresentados na Tabela 6.

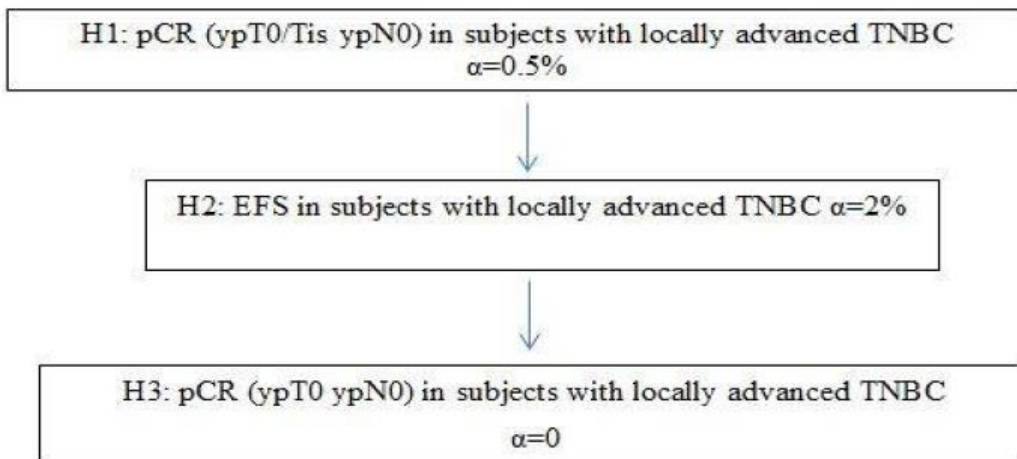
Tabela 6: *Análises atualizadas planejadas*

Analysis	Criteria for Conduct of Analysis	Endpoint	Estimated Time after First Subject Randomized	Primary Purpose of Analysis
IA1: Interim pCR Analysis	(1) enrollment is completed, and (2) at least 500 subjects have or would have completed surgery after ~6 months neoadjuvant treatment	pCR (ypT0/Tis ypN0)	~18 months	pCR IA
IA2: Interim EFS Analysis and Final pCR Analysis	~24 months after first subject randomized.	EFS	~24 months	EFS IA
		pCR (ypT0/Tis ypN0)		pCR FA
IA3: Interim EFS Analysis	~36 months after first subject randomized.	EFS	~36 months	EFS IA
IA4: Interim EFS Analysis	~48 months after the first subject is randomized.	EFS	~48 months	EFS IA
IA5: Interim EFS Analysis	~60 months after the first subject is randomized.	EFS	~60 months	EFS IA
IA6: Interim EFS Analysis	~72 months after the first subject is randomized.	EFS	~72 months	EFS IA
IA7: Interim EFS Analysis	~84 months after the first subject is randomized.	EFS	~84 months	EFS IA
FA: Final EFS Analysis	~327 EFS events have been observed.	EFS	~102 months	EFS FA

Fonte: Extraído de referência 2

A estratégia de multiplicidade foi aplicada às duas medidas de resultado primária, e a uma medida de resultado secundária (resposta patológica completa ypT0 ypN0). O erro de tipo I global foi controlado a 0,025 (unilateral). O alfa pré-alocado foi de 0,005 para testar a superioridade em termos de resposta patológica completa (ypT0/Tis ypN0), e foi de 0,02 para testar a superioridade em termos de sobrevivência livre de eventos. A seqüência de testes é apresentada na Figura 2.

Figura 2: *Estratégia de multiplicidade*

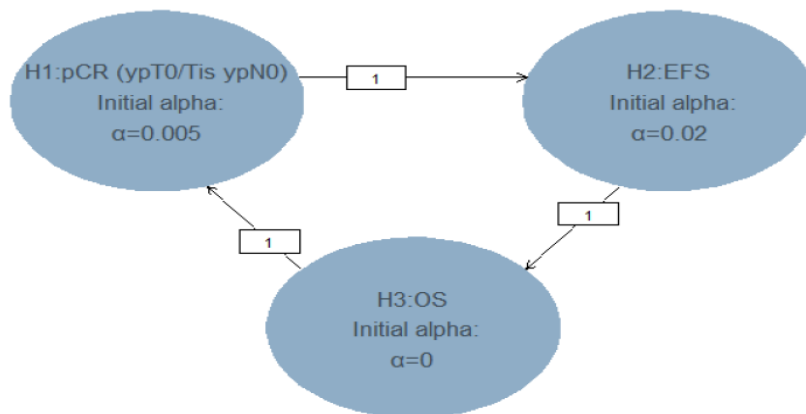


Fonte: Extraído de referência 3

Se a hipótese nula fosse rejeitada em relação à resposta patológica completa (ypT0/Tis ypN0), o alfa de 0,005 era alocado para avaliar o efeito do tratamento na sobrevivência livre de eventos. Se a hipótese nula fosse rejeitada em relação à sobrevivência livre de eventos, o alfa era realocado para avaliar o efeito do tratamento na resposta patológica completa ypT0 ypN0.

A segunda Emenda ao protocolo que teve lugar a 1 de Maio de 2018 aumentou o tamanho da amostra de ~855 para ~1150. Embora, nenhuma Emenda tivesse alterado a hierarquização das medidas de resultado, o CSR de 26 de Julho de 2021 (4ª análise interina) passou a incluir a sobrevivência global como a medida de resultado secundária principal. Nessa sequência, a estratégia final de multiplicidade passou a ser a apresentada na Figura 3.

Figura 3: Estratégia final de multiplicidade



Fonte: Extraído de referência 2

Assim, o gráfico de controlo de multiplicidade de Maurer e Bretz atualizado é apresentado na Figura 4.

Figura 4: Gráfico atualizado de Maurer e Bretz para controlo do erro de tipo I

Analysis	Maurer and Bretz Multiplicity Graph for Type-I Error Control of Study Hypotheses
Initial one-sided α allocation for each hypothesis	<p>O diagrama inicial mostra as mesmas três hipóteses e conexões descritas na Figura 3.</p>
Alpha Reallocation for the Study Hypotheses after the Hypothesis of pCR (ypT0/Tis ypN0) (H1) was Rejected at IA1	<p>O diagrama mostra a realocação de α após a rejeição de H1. H2: EFS tem Allocated alpha: $\alpha=0.025$ e H3: OS tem Initial alpha: $\alpha=0$. Há uma seta com '1' de H2 para H3.</p>
Alpha Reallocation for the Study Hypotheses after the Hypothesis of EFS (H2) was Rejected at IA4	<p>O diagrama mostra a realocação de α após a rejeição de H2. H3: OS tem Allocated alpha: $\alpha=0.025$.</p>

Fonte: Extraído de referência 2

Foi utilizado o gráfico de Maurer e Bretz para controlar o erro de tipo I tendo em conta as análises interinas. De acordo com este método as hipóteses podem ser testadas mais do que uma vez, e quando

uma hipótese nula é rejeitada, o alfa dessa hipótese é realocado às hipóteses seguintes. Adicionalmente, foi usada a função de consumo de alfa de Lan-DeMets, com limiares de O'Brien-Fleming, para alocar o alfa entre as análises interinas e a análise final. O limiar de significância estatística para a sobrevivência livre de eventos definido inicialmente era de 0,025. O limiar utilizado na altura da quarta análise interina foi de 0,00516941, e terá sido definido na sequência da quarta Emenda ao protocolo que teve lugar a 26 de Fevereiro de 2020.

Estimou-se que seria necessário incluir 717 doentes para detetar uma diferença de 15% na resposta patológica completa (ypT0/Tis ypN0), com um poder de 90% a um nível de alfa de 0,005 (unilateral). Após a segunda Emenda ao protocolo, o poder (atualizado) para detetar várias diferenças na resposta patológica completa (RPC) ypT0/Tis ypN0 é apresentado na Tabela 7.

Tabela 7: Poder do estudo para detetar diferenças na RPC ypT0/Tis ypN0

pCR Difference Between the 2 Treatment Arms	Subjects with Locally Advanced TNBC (N = 1000 alpha = 0.005)
12 percentage points	77%
15 percentage points	95%
17 percentage points	99%
All calculations assume pCR is 50% in the placebo + chemotherapy arm.	

Fonte: Extraído de referência 2

Estimou-se que seriam necessários 855 doentes, para o estudo ter um poder de 80%, a um nível de alfa de 0,02 (unilateral), para detetar uma razão de riscos na sobrevivência livre de eventos de 0,71. A segunda Emenda ao protocolo que teve lugar a 1 de Maio de 2018 aumentou o tamanho da amostra de ~855 para ~1150. Os limiares de significância para as análises de sobrevivência livre de eventos são apresentados na Tabela 8. Na quarta análise interina, o limiar de significância para a sobrevivência livre de eventos é $p = 0,0039$.

Tabela 8: Limiares de significância estatística para a sobrevivência livre de eventos

Analysis	Value	$\alpha=0.02$	$\alpha=0.025$
IA 2: 28%* N: 1149 Events: 93 Month: 24	Z p (1-sided) § HR at bound% P(Cross) if HR=1† P(Cross) if HR=0.71#	4.225 0.00001 0.3934 <0.0001 0.0039	4.059 0.00002 0.4116 <0.0001 0.0063
IA 3: 47%* N: 1149 Events: 154 Month: 36	Z p (1-sided) § HR at bound% P(Cross) if HR=1† P(Cross) if HR=0.71#	3.201 0.0007 0.5782 0.0007 0.1191	3.071 0.0011 0.5942 0.0011 0.1470
IA 4: 61%* N: 1149 Events: 201 Month: 48	Z p (1-sided) § HR at bound% P(Cross) if HR=1† P(Cross) if HR=0.71#	2.773 0.0028 0.6603 0.0030 0.3269	2.660 0.0039 0.6741 0.0042 0.3691
IA 5: 73%* N: 1149 Events: 239 Month: 60	Z p (1-sided) § HR at bound% P(Cross) if HR=1† P(Cross) if HR=0.71#	2.541 0.0055 0.7054 0.0065 0.5037	2.439 0.0074 0.7177 0.0087 0.5455
IA 6: 82%* N: 1149 Events: 270 Month: 72	Z p (1-sided) § HR at bound% P(Cross) if HR=1† P(Cross) if HR=0.71#	2.399 0.0082 0.7333 0.0103 0.6277	2.303 0.0106 0.7446 0.0135 0.6646
IA 7: 90%* N: 1149 Events: 294 Month: 84	Z p (1-sided) § HR at bound% P(Cross) if HR=1† P(Cross) if HR=0.71#	2.304 0.0106 0.7519 0.0141 0.7111	2.213 0.0135 0.7625 0.0181 0.7427
Final N: 1149 Events: 327 Month: 102	Z p (1-sided) § HR at bound% P(Cross) if HR=1† P(Cross) if HR=0.71#	2.168 0.0151 0.7754 0.0200 0.8005	2.082 0.0187 0.7851 0.0250 0.8248
<p>*Percentage of expected number of events at final analysis required at IA § p (1-sided) is the nominal α for testing. % HR at bound is the approximate HR required to reach an efficacy bound † P(Cross if HR=1) is the probability of crossing a bound under the null hypothesis # P(Cross if HR=0.71) is the probability of crossing a bound under the alternative hypothesis A Haybittle-Peto type adjustment with $p < 0.0001$ may be applied for EFS summary in IA. Abbreviations: EFS = event-free survival; HR = hazard ratio; IA = interim analysis.</p>			

Fonte: Extraído de referência 2

Se a hipótese nula fosse rejeitada para o efeito do tratamento na resposta patológica completa (ypT0/Tis ypN0) e na sobrevivência livre de eventos, a hipótese nula de sobrevivência global será testada a um alfa de 0,025. O limiar de significância para a sobrevivência global na quarta análise interina era $p = 0,0033$. Estes dados são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9: Limiares de significância estatística para a sobrevivência global

Analysis	Value	$\alpha=0.02$	$\alpha=0.025$
IA 2: 26%* N: 1149 Events: 77 Month: 24	Z p (1-sided) § HR at bound% P(Cross) if HR=1† P(Cross) if HR=0.70#	4.428 <0.00001 0.3421 <0.0001 0.0017	4.255 0.00001 0.3614 <0.0001 0.0029
IA 3: 44%* N: 1149 Events: 132 Month: 36	Z p (1-sided) § HR at bound% P(Cross) if HR=1† P(Cross) if HR=0.70#	3.309 0.0005 0.5418 0.0005 0.0872	3.176 0.0007 0.5595 0.0008 0.1104
IA 4: 59%* N: 1149 Events: 176 Month: 48	Z p (1-sided) § HR at bound% P(Cross) if HR=1† P(Cross) if HR=0.70#	2.827 0.0023 0.6360 0.0025 0.2880	2.712 0.0033 0.6514 0.0036 0.3289
IA 5: 71%* N: 1149 Events: 213 Month: 60	Z p (1-sided) § HR at bound% P(Cross) if HR=1† P(Cross) if HR=0.70#	2.566 0.0051 0.6881 0.0059 0.4770	2.463 0.0069 0.7017 0.0080 0.5193
IA 6: 82%* N: 1149 Events: 243 Month: 72	Z p (1-sided) § HR at bound% P(Cross) if HR=1† P(Cross) if HR=0.70#	2.405 0.0081 0.7204 0.0100 0.6144	2.309 0.0105 0.7328 0.0131 0.6519
IA 7: 90%* N: 1149 Events: 267 Month: 84	Z p (1-sided) § HR at bound% P(Cross) if HR=1† P(Cross) if HR=0.70#	2.297 0.0108 0.7421 0.0142 0.7079	2.206 0.0137 0.7537 0.0181 0.7397
Final N: 1149 Events: 297 Month: 102	Z p (1-sided) § HR at bound% P(Cross) if HR=1† P(Cross) if HR=0.70#	2.168 0.0151 0.7656 0.0200 0.7965	2.082 0.0187 0.7763 0.0250 0.8211
<p>*Percentage of expected number of events at final analysis required at IA § p (1-sided) is the nominal α for testing. % HR at bound is the approximate HR required to reach an efficacy bound † P(Cross if HR=1) is the probability of crossing a bound under the null hypothesis # P(Cross if HR=0.70) is the probability of crossing a bound under the alternative hypothesis A Haybittle-Peto type adjustment with $p < 0.0001$ may be applied for OS summary at IA. Abbreviations: HR = hazard ratio; IA = interim analysis; OS = overall survival.</p>			

Fonte: Extraído de referência 2

Emendas ao protocolo

A versão inicial do protocolo é de 5 de Dezembro de 2016. O estudo teve 4 Emendas ao protocolo. A primeira Emenda ao protocolo teve lugar a 16 de Dezembro de 2016 e apenas clarificou as recomendações para modificação de dose de paclitaxel e carboplatina. A segunda Emenda ao protocolo teve lugar a 1 de Maio de 2018 e alterou o momento em que a análise interina 1 deveria ocorrer, tendo mudado de deveria ocorrer quando 717 participantes tivessem sido submetidos a cirurgia após 6 meses de tratamento neoadjuvante para 500 participantes, acrescentou uma segunda análise interina para avaliar a resposta patológica completa ypT0/Tis ypN0, e aumentou o tamanho da amostra de ~855 para ~1150. A terceira Emenda ao protocolo teve lugar a 17 de Outubro de 2018 e acrescentou uma análise de sobrevivência livre de eventos na segunda análise interina. A quarta Emenda ao protocolo teve lugar a 26 de Fevereiro de 2020, alterou a sobrevivência global para medida de resultado secundária principal, e fez um ajustamento aos limiares de eficácia das análises de sobrevivência livre de eventos. Na sequência, o CSR de 26 de Julho de 2021 (4ª análise interina) passou a incluir a sobrevivência global como a medida de resultado secundária principal, ajustada para multiplicidade, quando nas versões anteriores do protocolo essa medida era a resposta patológica completa definida como a proporção de doentes sem doença invasiva residual e sem cancro in situ na avaliação da peça completa de mama e de todos os gânglios linfáticos ressecados na altura da cirurgia, avaliados por hematoxilina eosina (ypT0 ypN0).

Resultados

O estudo teve início a 7 de Março de 2017, e teve data de corte de 23 de Março de 2021. Esta data corresponde à data da quarta análise interina.

Fluxo de doentes

O estudo P522V03MK3475 incluiu 1174 doentes, que foram aleatorizados numa relação de 2:1 para receberem pembrolizumab mais quimioterapia (n= 784), ou placebo mais quimioterapia (n= 390). Na data de corte, tinham completado o tratamento 487/784 doentes (62,1%) no grupo pembrolizumab, e 283/390 doentes (72,6%) no grupo controlo. Na fase neoadjuvante, nos grupos pembrolizumab e

controlo, tinham interrompido tratamento por eventos adversos 14,3% e 5,1%, e por progressão da doença 0,3% e 0,8%. Na fase adjuvante, nos grupos pembrolizumab e controlo, tinham interrompido tratamento por eventos adversos 5,4% e 2,6%.

Estes dados são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10: Fluxo de doentes

	MK-3475 + chemotherapy / MK-3475		Placebo + chemotherapy / Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants Screened					1608	
Participants Screen Failed					434	(27.0)
Participants Randomized	784		390		1174	
Untreated Participants	1	(0.1)	1	(0.3)	2	(0.2)
Treated Participants	783	(99.9)	389	(99.7)	1172	(99.8)
Participants who had Surgery, but did not Receive Study Medication	5	(0.6)	0	(0.0)	5	(0.4)
Participants who are on Treatments	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Participants who Completed All Treatments	487	(62.1)	283	(72.6)	770	(65.6)
Participants who Discontinued from All Treatments	291	(37.1)	106	(27.2)	397	(33.8)
Discontinued in Neoadjuvant Phase	190	(24.2)	58	(14.9)	248	(21.1)
Adverse Event	112	(14.3)	20	(5.1)	132	(11.2)
Clinical Progression	2	(0.3)	3	(0.8)	5	(0.4)
Physician Decision	32	(4.1)	15	(3.8)	47	(4.0)
Progressive Disease	8	(1.0)	7	(1.8)	15	(1.3)
Relapse/Recurrence	7	(0.9)	3	(0.8)	10	(0.9)
Withdrawal By Subject	29	(3.7)	10	(2.6)	39	(3.3)
Discontinued in Adjuvant Phase	101	(12.9)	48	(12.3)	149	(12.7)
Adverse Event	42	(5.4)	10	(2.6)	52	(4.4)
Physician Decision	17	(2.2)	3	(0.8)	20	(1.7)
Relapse/Recurrence	20	(2.6)	18	(4.6)	38	(3.2)
Withdrawal By Subject	22	(2.8)	17	(4.4)	39	(3.3)
Participants with Surgery	768	(98.0)	381	(97.7)	1149	(97.9)
Participants without Surgery	16	(2.0)	9	(2.3)	25	(2.1)
Participants completed all treatments included participants who completed adjuvant treatment.						
Participants discontinued in Neoadjuvant Phase included participants who discontinued on/after neoadjuvant treatment 1, on/after neoadjuvant treatment 2 or on/after definitive surgery.						
Participants discontinued due to relapse/recurrence in the Neoadjuvant Phase are participants who had surgery but did not receive adjuvant treatment.						
Participants discontinued in Adjuvant Phase included participants who discontinued on/after adjuvant radiation only or on adjuvant treatment.						
Database Cutoff Date: 23MAR2021						

Fonte: Extraído de referência 3

Características basais dos doentes

Os doentes tinham uma média de 49 anos, 99,9% eram do sexo feminino, 63,5% de raça branca e 20,3% de raça asiática. Os doentes do grupo pembrolizumab apresentavam uma maior proporção de doentes de raça asiática (21,1% vs. 14,6%), e uma menor proporção de doentes de raça branca (55,2% vs. 61,5%), e 48,4% eram da Europa.

As características demográficas dos doentes encontram-se na Tabela 11.

Tabela 11: Características demográficas dos doentes na população ITT

	MK-3475 + chemotherapy / MK- 3475		Placebo + chemotherapy / Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	784		390		1,174	
Sex						
Male	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Female	783	(99.9)	390	(100.0)	1,173	(99.9)
Age (Years)						
< 65	700	(89.3)	342	(87.7)	1,042	(88.8)
≥ 65	84	(10.7)	48	(12.3)	132	(11.2)
Mean	49.2		49.1		49.1	
SD	11.8		11.9		11.8	
Median	49.0		48.0		49.0	
Range	22 to 80		24 to 79		22 to 80	
Race						
American Indian Or Alaska Native	14	(1.8)	7	(1.8)	21	(1.8)
Asian	149	(19.0)	89	(22.8)	238	(20.3)
Black Or African American	38	(4.8)	15	(3.8)	53	(4.5)
Multiple	13	(1.7)	6	(1.5)	19	(1.6)
American Indian Or Alaska Native Black Or African American	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
American Indian Or Alaska Native Black Or African American White	2	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.3)
American Indian Or Alaska Native White	7	(0.9)	2	(0.5)	9	(0.8)
Black Or African American White	3	(0.4)	2	(0.5)	5	(0.4)

Fonte: Extraído de referência 3

	MK-3475 + chemotherapy / MK- 3475		Placebo + chemotherapy / Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
White Asian	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
White	504	(64.3)	242	(62.1)	746	(63.5)
Missing	65	(8.3)	31	(7.9)	96	(8.2)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	86	(11.0)	39	(10.0)	125	(10.6)
Not Hispanic Or Latino	615	(78.4)	307	(78.7)	922	(78.5)
Not Reported	46	(5.9)	28	(7.2)	74	(6.3)
Unknown	19	(2.4)	11	(2.8)	30	(2.6)
Missing	18	(2.3)	5	(1.3)	23	(2.0)
Geographic Region						
North America	166	(21.2)	78	(20.0)	244	(20.8)
Europe	388	(49.5)	180	(46.2)	568	(48.4)
Australia	23	(2.9)	16	(4.1)	39	(3.3)
Asia	166	(21.2)	91	(23.3)	257	(21.9)
Rest of World	41	(5.2)	25	(6.4)	66	(5.6)

Fonte: Extraído de referência 3

Do total, 86,8% apresentavam estado funcional ECOG de 0, e 13,2% estado funcional ECOG de 1. Estavam em estado pós-menopausa 43,8%. Apresentavam tumor T1 6,6%, tumor T2 67,6%, tumor T3 18,6%, e tumor T4 7,2%, sem diferenças entre grupos de tratamento. Apresentavam envolvimento ganglionar N0 48,6%, N1 40,5%, N2 10,8%, e N3 0,2%, sem diferenças entre grupos de tratamento. Nenhum doente apresentava metástases. Apresentavam doença em estadio I 0,1%, estadio II 75,0%, e estadio III 24,9%.

As características clínicas dos doentes são apresentadas na Tabela 12.

Tabela 12: Características clínicas dos doentes na população ITT

	MK-3475 + chemotherapy / MK-3475		Placebo + chemotherapy / Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Post-menopausal	345	(44.0)	169	(43.3)	514	(43.8)
Missing	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Choice of Carboplatin (Actual)						
Q3W	334	(42.6)	167	(42.8)	501	(42.7)
Weekly	444	(56.6)	220	(56.4)	664	(56.6)
Missing	6	(0.8)	3	(0.8)	9	(0.8)
Choice of Carboplatin (Planned)						
Carboplatin (Cb) Q3W	335	(42.7)	167	(42.8)	502	(42.8)
Carboplatin (Cb) Weekly	449	(57.3)	223	(57.2)	672	(57.2)
Primary Tumor (Actual)						
T1	53	(6.8)	24	(6.2)	77	(6.6)
T2	528	(67.3)	266	(68.2)	794	(67.6)
T3	145	(18.5)	73	(18.7)	218	(18.6)
T4	58	(7.4)	27	(6.9)	85	(7.2)
Primary Tumor (Planned)						
Tumor Size T1/T2	580	(74.0)	290	(74.4)	870	(74.1)
Tumor Size T3/T4	204	(26.0)	100	(25.6)	304	(25.9)
Nodal Involvement (Actual)						
N0	376	(48.0)	194	(49.7)	570	(48.6)
N1	322	(41.1)	153	(39.2)	475	(40.5)
N2	85	(10.8)	42	(10.8)	127	(10.8)
N3	1	(0.1)	1	(0.3)	2	(0.2)
Nodal Involvement (Planned)						
Nodal Status Positive	405	(51.7)	200	(51.3)	605	(51.5)
Nodal Status Negative	379	(48.3)	190	(48.7)	569	(48.5)

Fonte: Extraído de referência 3

	MK-3475 + chemotherapy / MK- 3475		Placebo + chemotherapy / Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metastases						
M0	784	(100.0)	390	(100.0)	1,174	(100.0)
Overall Stage						
Stage I	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Stage II	590	(75.3)	291	(74.6)	881	(75.0)
Stage III	194	(24.7)	98	(25.1)	292	(24.9)
PD-L1 CPS 1 Cutoff						
PD-L1 CPS \geq 1	656	(83.7)	317	(81.3)	973	(82.9)
PD-L1 CPS < 1	128	(16.3)	69	(17.7)	197	(16.8)
Unknown	0	(0.0)	4	(1.0)	4	(0.3)
PD-L1 CPS 10 Cutoff						
PD-L1 CPS \geq 10	393	(50.1)	177	(45.4)	570	(48.6)
PD-L1 CPS < 10	391	(49.9)	209	(53.6)	600	(51.1)
Unknown	0	(0.0)	4	(1.0)	4	(0.3)
PD-L1 CPS 20 Cutoff						
PD-L1 CPS \geq 20	247	(31.5)	121	(31.0)	368	(31.3)
PD-L1 CPS < 20	537	(68.5)	265	(67.9)	802	(68.3)
Unknown	0	(0.0)	4	(1.0)	4	(0.3)
HER2 Status						
0-1+ by IHC	595	(75.9)	286	(73.3)	881	(75.0)
2+ by IHC (but FISH-)	188	(24.0)	104	(26.7)	292	(24.9)

Fonte: Extraído de referência 3

Eficácia

Resposta patológica completa (ypT0/Tis ypN0)

Na data da primeira análise interina, quando tinham sido aleatorizados 602 doentes, a proporção de doentes com resposta patológica completa ypT0/Tis ypN0 era de 64,8% (IC95% 59,9 a 69,5) no grupo pembrolizumab, e de 51,2% (IC95% 44,1 a 58,3) no grupo controlo (diferença entre grupos 13,6%; IC95% 5,4 a 21,8; p= 0,00055), uma diferença que atingiu o limiar da significância estatística (p= 0,003).

De acordo com o protocolo de estudo, a taxa de resposta patológica completa não foi formalmente testada na quarta análise interina.

Sobrevivência livre de eventos

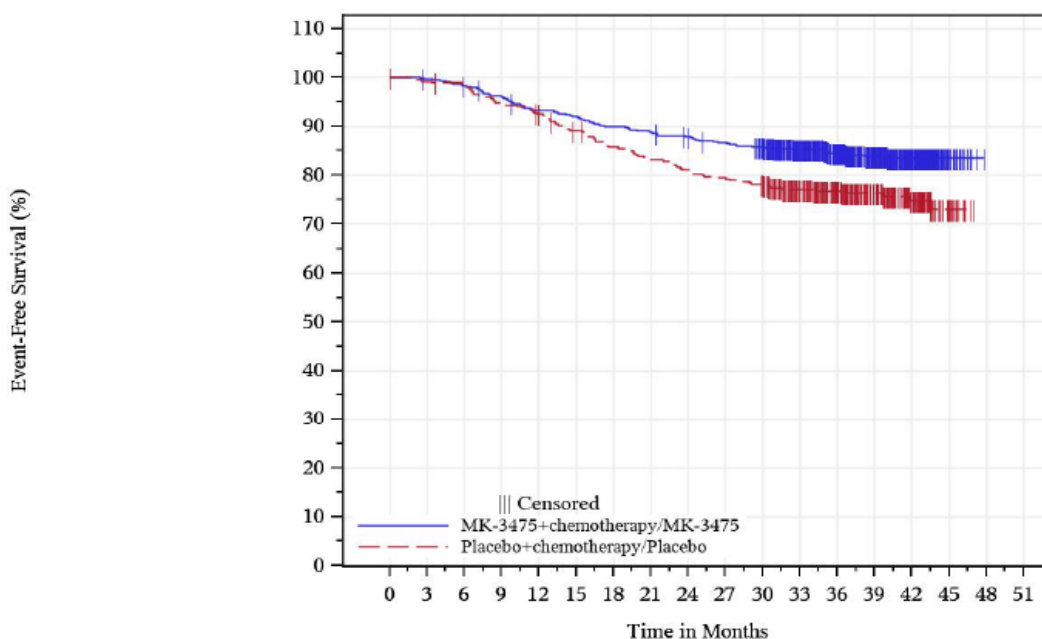
À data da segunda análise interina, a sobrevivência livre de eventos (SLE) apresentava uma razão de riscos de 0,63 (IC95% 0,43 a 0,93). À data da terceira análise interina, a sobrevivência livre de eventos apresentava uma razão de riscos de 0,65 (IC95% 0,48 a 0,88). O CSR de 26 de Julho de 2021 não reporta os valores de p, nem os limiares de significância estatística, mas refere que em nenhuma destas análises o limiar de significância foi atingido.

À data da quarta análise interina, quando se tinham observado 216 eventos SLE, 123 eventos no grupo pembrolizumab, e 93 eventos no grupo controlo, a mediana de sobrevivência livre de eventos não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 0,63; IC95% 0,48 a 0,82; $p=0,0003093$), tendo sido atingido o limiar de significância estatística (estimado $p=0,0039$; calculado $p=0,00516941$).

A sobrevivência livre de eventos aos 42 meses era de 83,5% (IC95% 80,5 a 86,0) no grupo pembrolizumab, e de 74,9% (IC95% 69,8 a 79,2) no grupo controlo.

Estes dados são apresentados na Figura 5.

Figura 5: *Sobrevivência livre de eventos*



Fonte: Extraído de referência 3

Keytruda (Pembrolizumab)

Os eventos mais frequentes foram a recorrência à distância que ocorreram em 7,7% dos doentes no grupo pembrolizumab, e em 13,1% no grupo controlo.

Estes dados são apresentados na Tabela 13.

Tabela 13: Primeiro evento nas análises de sobrevivência livre de eventos

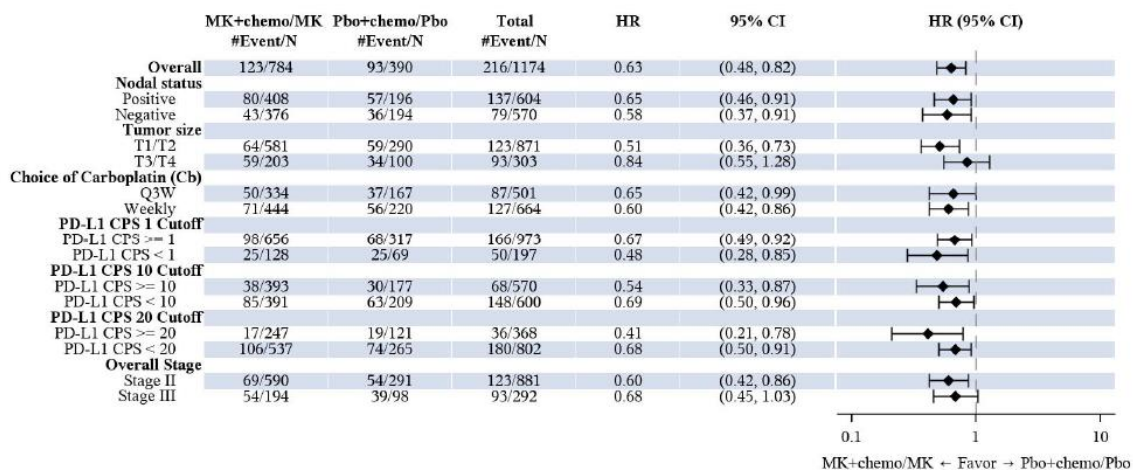
Event	MK-3475 + chemotherapy / MK-3475 (N=784)		Placebo + chemotherapy / Placebo (N=390)		Total (N=1174)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Any EFS Event	123	(15.7)	93	(23.8)	216	(18.4)
Secondary Primary Malignancy	6	(0.8)	4	(1.0)	10	(0.9)
Local PD Precludes Surgery	3	(0.4)	4	(1.0)	7	(0.6)
Local PD Precludes Definitive Surgery	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Distant PD	4	(0.5)	1	(0.3)	5	(0.4)
Positive Margin at Last Surgery	6	(0.8)	10	(2.6)	16	(1.4)
Local Recurrence	28	(3.6)	17	(4.4)	45	(3.8)
Distant Recurrence	60	(7.7)	51	(13.1)	111	(9.5)
Death	15	(1.9)	6	(1.5)	21	(1.8)

Database Cutoff Date: 23MAR2021.

Fonte: Extraído de referência 3

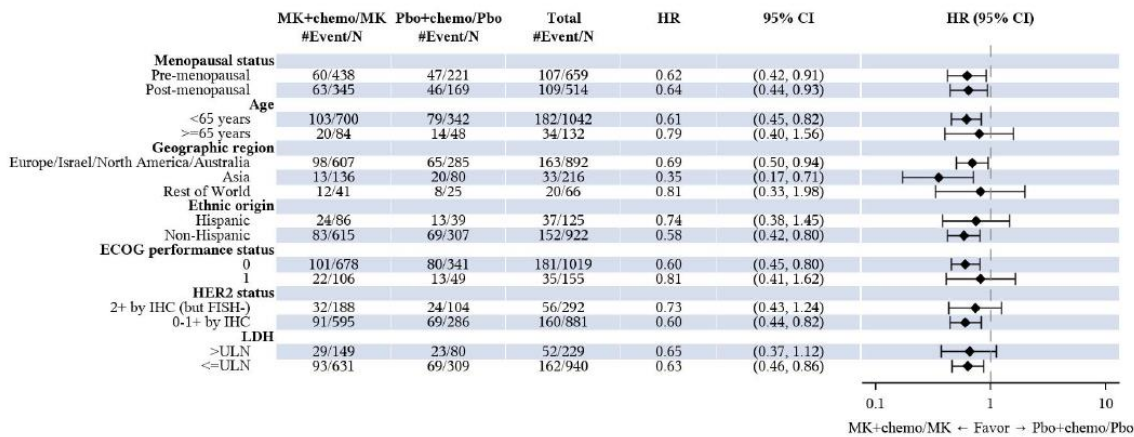
O efeito do tratamento parece ser consistente em todos os subgrupos pré-especificados. Estes dados são apresentados na Figura 6.

Figura 6: Sobrevivência livre de eventos na população ITT em subgrupos



Fonte: Extraído de referência 3

Keytruda (Pembrolizumab)



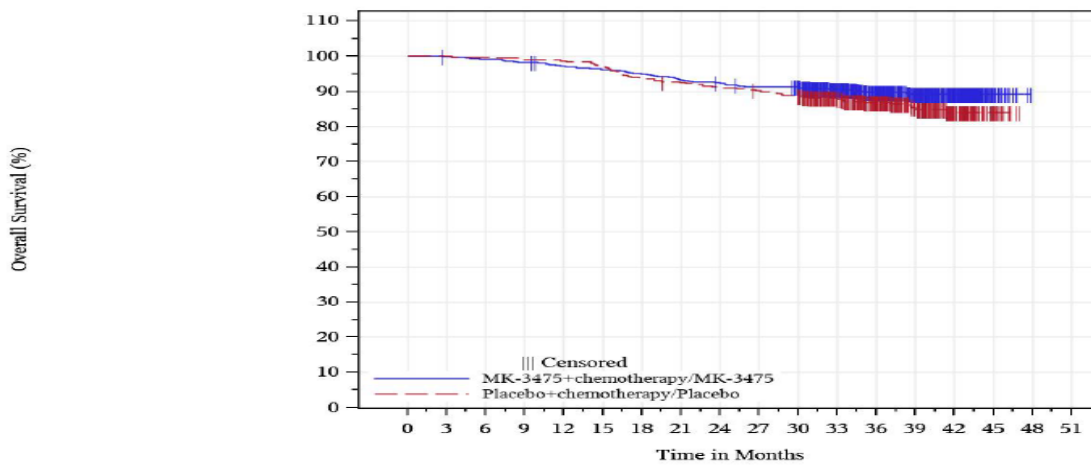
Fonte: Extraído de referência 3

Sobrevivência global

À data da quarta análise interina, tinham ocorrido 135 mortes: observaram-se mortes em 80/784 doentes (10,2%) no grupo pembrolizumab, e em 55/390 doentes (14,1%) no grupo controlo. A mediana da sobrevivência global não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 0,72; IC95% 0,51 a 1,02; $p=0,0321377$), não tendo atingido o limiar de significância estatística (p estimado= 0,0033).

A taxa de sobrevivência global a 42 meses era de 89,2% (IC95% 86,7 a 91,3) no grupo pembrolizumab e 84,1% (IC95% 79,5 a 87,7) no grupo controlo.

Estes dados podem ser observados na Figura 7.

Figura 7: *Sobrevivência global*

Fonte: Extraído de referência 3

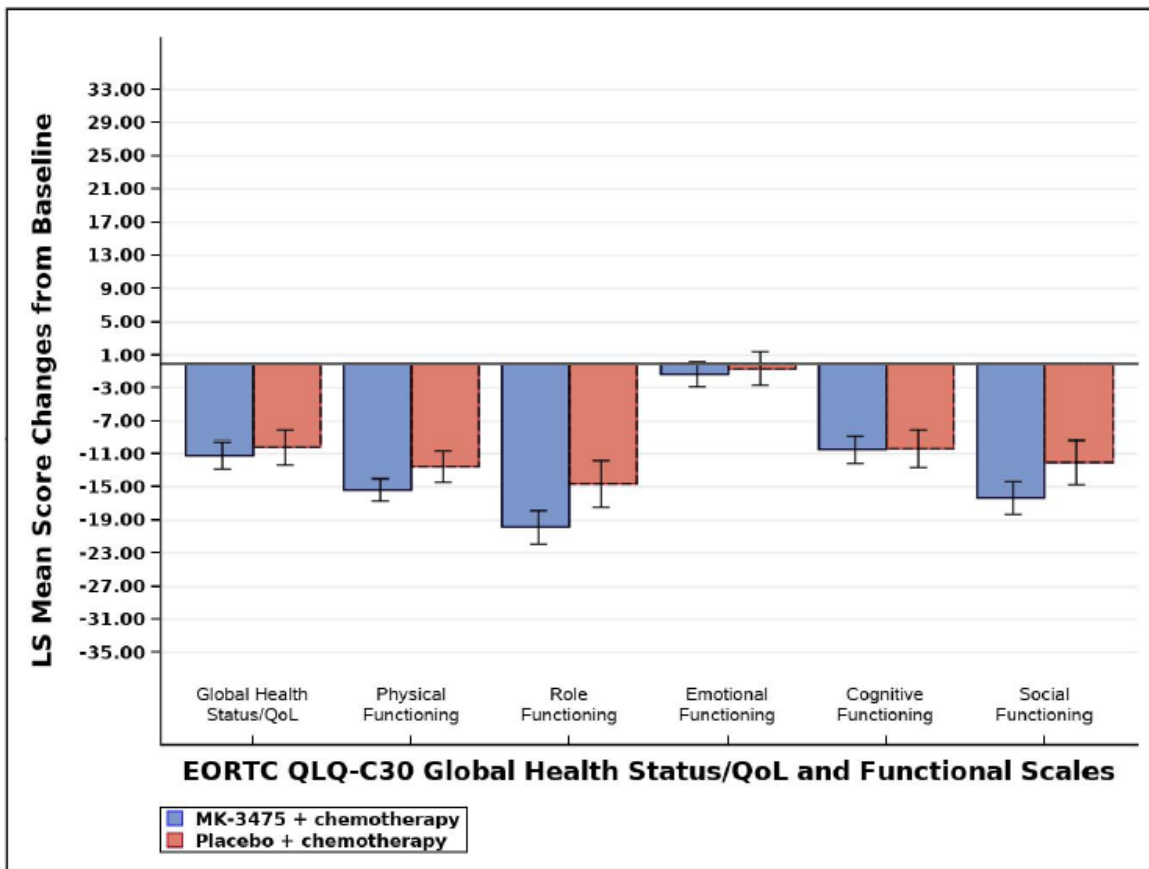
Qualidade de vida

A qualidade de vida foi uma medida de resultado exploratória, que foi avaliada pelos questionários EORTC QLQ-C30 e EQ-5D. Na fase neoadjuvante, na semana 21, 80,7% dos doentes completaram o questionário EORTC QLQ-C30 e 81% completaram o questionário EQ-5D. Na fase adjuvante, na semana 24, completaram o questionário EORTC QLQ-C30 82,4% dos doentes no grupo pembrolizumab e 80,8% no grupo controlo.

Na fase neoadjuvante, a pontuação do questionário EORTC QLQ-C30, no grupo pembrolizumab, passou de $77,08 \pm 18,49$ no basal, para $66,79 \pm 19,38$ na semana 21 (diferença média dos quadrados mínimos -11,24; IC95% -12,82 a -9,66), e no grupo controlo passou de $78,96 \pm 17,12$ no basal para $68,26 \pm 17,82$ na semana 21 (diferença média dos quadrados mínimos -10,20; IC95% -12,30 a -8,10), com uma diferença entre grupos de tratamento de -1,04 (IC95% -3,46 a 1,38; p nominal= 0,3985).

Na fase neoadjuvante, a variação na pontuação das escalas funcionais do estado de saúde global do questionário EORTC QLQ-C30 é apresentado na Figura 8.

Figura 8: Escalas funcionais do estado de saúde global do EORTC QLQ-C30 durante a fase neoadjuvante

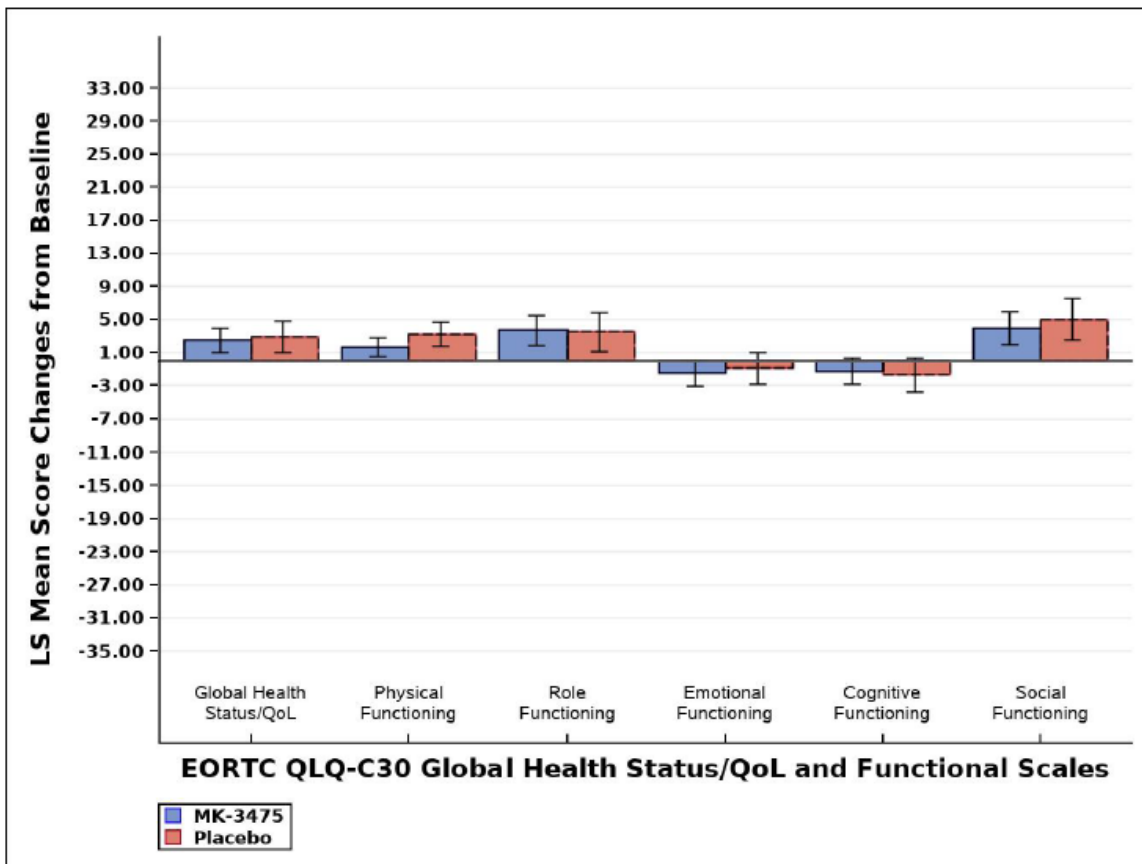


Fonte: Extraído de referência 3

Na fase adjuvante pontuação do questionário EORTC QLQ-C30, no grupo pembrolizumab, passou de $83,30 \pm 15,32$ no basal, para $84,82 \pm 15,68$ na semana 24 (diferença média dos quadrados mínimos 1,60; IC95% 0,46 a 2,75), e no grupo controlo passou de $81,63 \pm 16,61$ no basal para $85,38 \pm 15,03$ na semana 24 (diferença média dos quadrados mínimos 3,18; IC95% 1,70 a 4,66), com uma diferença entre grupos de tratamento de -1,57 (IC95% -3,36 a 0,21; p nominal= 0,0839).

Na fase adjuvante, a variação na pontuação das escalas funcionais do estado de saúde global do questionário EORTC QLQ-C30 é apresentado na Figura 9.

Figura 9: Escalas funcionais do estado de saúde global do EORTC QLQ-C30 durante a fase neoadjuvante



* For global health status/quality of life score and all functional scales, a higher score denotes better HRQOL or function. For symptoms scales, a higher score denotes worse symptoms.

Fonte: Extraído de referência 3

O efeito do tratamento na qualidade de vida avaliada pelo questionário EQ-5D deu resultados semelhantes.

Segurança

Na fase neoadjuvante:

Observaram-se eventos adversos em 777/783 doentes (99,2%) no grupo pembrolizumab, e em 389/389 doentes (100%) no grupo controlo.

Keytruda (Pembrolizumab)

Observaram-se eventos adversos graves em 341/783 doentes (43,6%) no grupo pembrolizumab, e em 111/389 doentes (28,5%) no grupo controlo.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 234/783 doentes (29,9%) no grupo pembrolizumab, e em 60/389 doentes (15,4%) no grupo controlo.

Morreram por eventos adversos 4/783 doentes (0,5%) no grupo pembrolizumab, e em 1/389 doentes (0,3%) no grupo controlo.

Na fase adjuvante:

Observaram-se eventos adversos em 542/588 doentes (92,2%) no grupo pembrolizumab, e em 294/331 doentes (88,8%) no grupo controlo.

Observaram-se eventos adversos graves em 41/588 doentes (7,0%) no grupo pembrolizumab, e em 14/331 doentes (4,2%) no grupo controlo.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 32/588 doentes (5,4%) no grupo pembrolizumab, e em 8/331 doentes (2,4%) no grupo controlo.

Morreram por eventos adversos 2/588 doentes (0,3%) no grupo pembrolizumab, e em 0/331 doentes (0%) no grupo controlo.

Eventos adversos mais frequentes no grupo pembrolizumab e controlo foram, entre outros, respetivamente, diarreia (40,6% vs. 34,3%), rash (29,9% vs. 23,7%), pirexia (28,2% vs. 18,5%), diminuição do apetite (22,7% vs. 16,7%), e hipotiroidismo (15,1% vs. 5,7%).

Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 14.

Tabela 14: *Eventos adversos mais frequentes*

	MK-3475 + chemotherapy / MK-3475		Placebo + chemotherapy / Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	783		389		1,172	
with one or more adverse events	777	(99.2)	389	(100.0)	1,166	(99.5)
with no adverse events	6	(0.8)	0	(0.0)	6	(0.5)
Nausea	522	(66.7)	257	(66.1)	779	(66.5)
Alopecia	477	(60.9)	226	(58.1)	703	(60.0)
Anaemia	463	(59.1)	229	(58.9)	692	(59.0)
Neutropenia	376	(48.0)	190	(48.8)	566	(48.3)
Fatigue	365	(46.6)	168	(43.2)	533	(45.5)
Constipation	328	(41.9)	150	(38.6)	478	(40.8)
Diarrhoea	318	(40.6)	133	(34.2)	451	(38.5)
Vomiting	244	(31.2)	108	(27.8)	352	(30.0)
Headache	234	(29.9)	113	(29.0)	347	(29.6)
Alanine aminotransferase increased	238	(30.4)	108	(27.8)	346	(29.5)
Arthralgia	225	(28.7)	120	(30.8)	345	(29.4)
Asthenia	219	(28.0)	111	(28.5)	330	(28.2)
Rash	234	(29.9)	92	(23.7)	326	(27.8)
Neutrophil count decreased	191	(24.4)	113	(29.0)	304	(25.9)
Pyrexia	221	(28.2)	72	(18.5)	293	(25.0)
Cough	193	(24.6)	86	(22.1)	279	(23.8)
Aspartate aminotransferase increased	187	(23.9)	77	(19.8)	264	(22.5)
Neuropathy peripheral	163	(20.8)	90	(23.1)	253	(21.6)
Decreased appetite	178	(22.7)	65	(16.7)	243	(20.7)
Insomnia	161	(20.6)	74	(19.0)	235	(20.1)
Peripheral sensory neuropathy	156	(19.9)	72	(18.5)	228	(19.5)
Myalgia	153	(19.5)	73	(18.8)	226	(19.3)
Febrile neutropenia	151	(19.3)	66	(17.0)	217	(18.5)
Pruritus	147	(18.8)	56	(14.4)	203	(17.3)
Stomatitis	141	(18.0)	58	(14.9)	199	(17.0)
Radiation skin injury	114	(14.6)	73	(18.8)	187	(16.0)
Hot flush	117	(14.9)	69	(17.7)	186	(15.9)

Fonte: Extraído de referência 3

	MK-3475 + chemotherapy / MK-3475		Placebo + chemotherapy / Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Urinary tract infection	123	(15.7)	62	(15.9)	185	(15.8)
Epistaxis	117	(14.9)	63	(16.2)	180	(15.4)
Dizziness	118	(15.1)	60	(15.4)	178	(15.2)
Thrombocytopenia	110	(14.0)	68	(17.5)	178	(15.2)
Dysgeusia	128	(16.3)	49	(12.6)	177	(15.1)
White blood cell count decreased	113	(14.4)	56	(14.4)	169	(14.4)
Dyspepsia	111	(14.2)	56	(14.4)	167	(14.2)
Abdominal pain	112	(14.3)	49	(12.6)	161	(13.7)
Mucosal inflammation	112	(14.3)	49	(12.6)	161	(13.7)
Back pain	97	(12.4)	63	(16.2)	160	(13.7)
Upper respiratory tract infection	106	(13.5)	47	(12.1)	153	(13.1)
Dyspnoea	99	(12.6)	50	(12.9)	149	(12.7)
Leukopenia	98	(12.5)	51	(13.1)	149	(12.7)
Hypothyroidism	118	(15.1)	22	(5.7)	140	(11.9)
Pain in extremity	91	(11.6)	49	(12.6)	140	(11.9)
Erythema	81	(10.3)	36	(9.3)	117	(10.0)
Nasopharyngitis	65	(8.3)	52	(13.4)	117	(10.0)
Platelet count decreased	78	(10.0)	37	(9.5)	115	(9.8)
Abdominal pain upper	80	(10.2)	34	(8.7)	114	(9.7)
Hypokalaemia	88	(11.2)	24	(6.2)	112	(9.6)
Bone pain	70	(8.9)	39	(10.0)	109	(9.3)
Breast pain	64	(8.2)	43	(11.1)	107	(9.1)
Infusion related reaction	79	(10.1)	27	(6.9)	106	(9.0)

Fonte: Extraído de referência 3

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de pembrolizumab foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, pembrolizumab mais quimioterapia neoadjuvante, seguido de pembrolizumab em monoterapia como terapêutica adjuvante mostrou benefício adicional em relação a quimioterapia neoadjuvante em termos de sobrevivência livre de eventos, e não demonstrou benefício adicional em termos de sobrevivência livre de doença invasiva, sobrevivência global, qualidade de vida, ou segurança.

Sobrevivência livre de eventos

Em relação à sobrevivência livre de eventos, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo pembrolizumab.

À data da quarta análise interina, quando se tinham observado 216 eventos SLE, 123 eventos no grupo pembrolizumab, e 93 eventos no grupo controlo, a mediana de sobrevivência livre de eventos não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 0,63; IC95% 0,48 a 0,82; $p=0,0003093$), tendo sido atingido o limiar de significância estatística (estimado $p=0,0039$; calculado $p=0,00516941$). A sobrevivência livre de eventos aos 42 meses era de 83,5% (IC95% 80,5 a 86,0) no grupo pembrolizumab, e de 74,9% (IC95% 69,8 a 79,2) no grupo controlo.

Consequentemente, ficou demonstrado o benefício adicional de pembrolizumab mais quimioterapia neoadjuvante, seguido de pembrolizumab em monoterapia como terapêutica adjuvante em comparação com quimioterapia neoadjuvante em relação a sobrevivência livre de eventos.

Qualidade de vida relacionada com a saúde

Em relação à qualidade de vida, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico.

A qualidade de vida foi uma medida de resultado exploratória, que foi avaliada pelos questionários EORTC QLQ-C30 e EQ-5D. Na fase neoadjuvante, na semana 21, 80,7% dos doentes completaram o questionário EORTC QLQ-C30 e 81% completaram o questionário EQ-5D. Na fase adjuvante, na semana 24, completaram o questionário EORTC QLQ-C30 82,4% dos doentes no grupo pembrolizumab e 80,8% no grupo controlo.

Na fase neoadjuvante, a pontuação do questionário EORTC QLQ-C30, no grupo pembrolizumab, passou de $77,08 \pm 18,49$ no basal, para $66,79 \pm 19,38$ na semana 21 (diferença média dos quadrados mínimos -11,24; IC95% -12,82 a -9,66), e no grupo controlo passou de $78,96 \pm 17,12$ no basal para $68,26 \pm 17,82$ na semana 21 (diferença média dos quadrados mínimos -10,20; IC95% -12,30 a -8,10), com uma diferença entre grupos de tratamento de -1,04 (IC95% -3,46 a 1,38; p nominal= 0,3985).

Globalmente, não se observou agravamento da qualidade de vida com a adição de pembrolizumab. Contudo, pelo facto de se tratar de uma análise exploratória, com um elevado número de perdas para seguimento, estes dados foram considerados não informativos para a tomada de decisão.

Conseqüentemente, não ficou demonstrado benefício adicional de de pembrolizumab mais quimioterapia neoadjuvante, seguido de pembrolizumab em monoterapia como terapêutica adjuvante em comparação com quimioterapia neoadjuvante em relação a qualidade de vida.

Sobrevivência global

Em relação à sobrevivência global, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico. Tratam-se, no entanto, de dados muito imaturos, à data da quarta análise interina.

À data da quarta análise interina, tinham ocorrido 135 mortes: observaram-se mortes em 80/784 doentes (10,2%) no grupo pembrolizumab, e em 55/390 doentes (14,1%) no grupo controlo. A mediana da sobrevivência global não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 0,72; IC95% 0,51 a 1,02; $p=0,0321377$), não tendo atingido o limiar de significância estatística (p estimado= 0,0033).

A taxa de sobrevivência global a 42 meses era de 89,2% (IC95% 86,7 a 91,3) no grupo pembrolizumab e 84,1% (IC95% 79,5 a 87,7) no grupo controlo.

Assim, não ficou demonstrado benefício adicional de pembrolizumab mais quimioterapia neoadjuvante, seguido de pembrolizumab em monoterapia como terapêutica adjuvante, em comparação com quimioterapia neoadjuvante em termos de sobrevivência global.

Sobrevivência livre de doença invasiva

Não foram reportados dados de sobrevivência livre de doença invasiva.

Assim, não ficou demonstrado benefício adicional de pembrolizumab mais quimioterapia neoadjuvante, seguido de pembrolizumab em monoterapia como terapêutica adjuvante, em comparação com quimioterapia neoadjuvante em termos de sobrevivência livre de doença invasiva.

Assim, não ficou demonstrado benefício adicional de pembrolizumab mais quimioterapia neoadjuvante, seguido de pembrolizumab em monoterapia como terapêutica adjuvante, em comparação com quimioterapia neoadjuvante em termos de sobrevivência livre de doença invasiva.

Eventos adversos

Pembrolizumab mais quimioterapia neoadjuvante, seguido de pembrolizumab em monoterapia como terapêutica adjuvante apresentou uma incidência de eventos adversos semelhante a quimioterapia neoadjuvante. Na fase neoadjuvante: observaram-se eventos adversos em 777/783 doentes (99,2%) no grupo pembrolizumab, e em 389/389 doentes (100%) no grupo controlo. Na fase adjuvante, observaram-se eventos adversos em 542/588 doentes (92,2%) no grupo pembrolizumab, e em 294/331 doentes (88,8%) no grupo controlo.

Eventos adversos graves

Pembrolizumab mais quimioterapia neoadjuvante, seguido de pembrolizumab em monoterapia como terapêutica adjuvante apresentou uma incidência de eventos adversos graves superior a quimioterapia neoadjuvante. Na fase neoadjuvante, observaram-se eventos adversos graves em 341/783 doentes (43,6%) no grupo pembrolizumab, e em 111/389 doentes (28,5%) no grupo controlo. Na fase adjuvante, observaram-se eventos adversos graves em 41/588 doentes (7,0%) no grupo pembrolizumab, e em 14/331 doentes (4,2%) no grupo controlo.

Interrupção do tratamento por eventos adversos

Pembrolizumab mais quimioterapia neoadjuvante, seguido de pembrolizumab em monoterapia como terapêutica adjuvante apresentou um maior número de interrupções de tratamento por eventos adversos do que quimioterapia neoadjuvante. Na fase neoadjuvante, descontinuaram tratamento por eventos adversos 234/783 doentes (29,9%) no grupo pembrolizumab, e em 60/389 doentes (15,4%) no grupo controlo. Na fase adjuvante descontinuaram tratamento por eventos adversos 32/588 doentes (5,4%) no grupo pembrolizumab, e em 8/331 doentes (2,4%) no grupo controlo.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Pembrolizumab mais quimioterapia neoadjuvante, seguido de pembrolizumab em monoterapia como terapêutica adjuvante apresentou uma mortalidade relacionada com o tratamento semelhante a quimioterapia neoadjuvante. Na fase neoadjuvante, morreram por eventos adversos 4/783 doentes

Keytruda (Pembrolizumab)

(0,5%) no grupo pembrolizumab, e em 1/389 doentes (0,3%) no grupo controlo. Na fase adjuvante, morreram por eventos adversos 2/588 doentes (0,3%) no grupo pembrolizumab, e em 0/331 doentes (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 muito baixa para a medida de resultado 'qualidade de vida', como baixa para a medida de resultado 'sobrevivência global', e como moderada para todas as outras medidas de resultado (Tabela 15).

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. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Tabela 15 - Avaliação da certeza de resultados (estudo P522V03MK3475)

	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
Sobrevivência global	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Não**	Não***	NA	baixa	1
Qualidade de vida	Sim	Sim	Sim	Não£	Sim	Não*	Não**	Não***	NA	muito baixa	1
Sobrevivência livre de eventos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	NA	moderada	1
Sobrevivência livre de doença invasiva	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados	S/ dados		0
Mortalidade relacionada com o medicamento	Sim	Sim	<u>Sim</u>	Sim	sim	Sim	Não**	NA	NA	moderada	1
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	Sim	Sim	<u>Sim</u>	Sim	sim	Sim	Não**	NA	NA	moderada	1
Eventos adversos G3-4	Sim	Sim	<u>Sim</u>	Sim	sim	Sim	Não**	NA	NA	moderada	1
Eventos adversos	Sim	Sim	<u>Sim</u>	Sim	sim	Sim	Não**	NA	NA	moderada	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema nessa dimensão

* Análise interina. Risco aumentado de sobrestimação de resultados; ** As antraciclina e taxanos são os pilares da quimioterapia adjuvante e é administrada em doentes com um tumor com >0,5 cm. Contudo, o estudo P522V03MK3475 apenas incluiu doentes com um tumor com mais de 1 cm e, no grupo controlo, os doentes não fizeram qualquer tratamento adjuvante. Assim, é incerto se os resultados obtidos no estudo P522V03MK3475 se aplicam à população portuguesa.

***Intervalo de confiança 95% inclui o valor nulo; £ Na fase neoadjuvante, na semana 21, 80,7% dos doentes completaram o questionário EORTC QLQ-C30 e 81% completaram o questionário EQ-5D. Na fase adjuvante, na semana 24, completaram o questionário EORTC QLQ-C30 82,4% dos doentes no grupo pembrolizumab e 80,8% no grupo controlo.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de pembrolizumab *“em combinação com quimioterapia como tratamento neoadjuvante e continuado em monoterapia como tratamento adjuvante após cirurgia, para o tratamento de adultos com cancro da mama triplo-negativo localmente avançado ou em estadio precoce com elevado risco de recorrência”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de pembrolizumab numa única população (doentes adultos com cancro da mama triplo-negativo localmente avançado ou em estadio precoce com elevado risco de recorrência, não previamente tratados), em que a intervenção era pembrolizumab mais quimioterapia neoadjuvante, seguido de pembrolizumab em monoterapia como terapêutica adjuvante, e o comparador era quimioterapia neoadjuvante/adjuvante padrão sem pembrolizumab. A terapêutica adjuvante padrão inclui antraciclina e taxanos. Em contexto curativo, a duração do tratamento sistémico antineoplásico será de seis a oito ciclos. A terapêutica neoadjuvante padrão inclui doxorubicina ou epirrubicina e ciclofosfamida (AC/EC) seguidos de docetaxel ou paclitaxel. Em alternativa, em caso de contra-indicação, são utilizados esquemas de quimioterapia sem antraciclina, como docetaxel com ciclofosfamida (TC).

O TAIM submeteu um único estudo (P522V03MK3475). O estudo P522V3MK3475², foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 194 centros de 21 países (Portugal participou), que incluiu 1174 doentes com cancro da mama triplo negativo, localmente avançado ou em estadio precoce com elevado risco de recorrência, não metastático, não previamente tratados, que foram aleatorizados numa relação de 2:1 para receberem pembrolizumab mais quimioterapia neoadjuvante, seguido de pembrolizumab em monoterapia como terapêutica adjuvante (n= 784), ou placebo mais quimioterapia neoadjuvante (n= 390), seguido de placebo como terapêutica adjuvante, e avaliou a resposta patológica completa e a sobrevivência livre de eventos. O grupo pembrolizumab recebeu como terapêutica neoadjuvante pembrolizumab na dose de 200 mg cada 3 semanas, durante 4 ciclos, mais paclitaxel na dose de 80 mg/m² por semana nos dias 1, 8, 15, de ciclos de 3 semanas, durante 4 ciclos, mais carboplatina 5AUC Q3W ou 1,5AUC QW durante 4 ciclos de 3 semanas (no caso da dose semanal, era administrada nos dias 1, 8, e 15 de cada ciclo); seguido de pembrolizumab na dose de 200 mg cada 3 semanas, durante 4 ciclos, mais doxorubicina 60 mg/m² ou epirrubicina 90 mg/m² no dia 1 de ciclos de 3 semanas durante 4 ciclos, mais ciclofosfamida 600 mg/m² a cada 3 semanas, durante 4 ciclos; seguido de pembrolizumab na dose de 200 mg cada 3 semanas, durante 9 ciclos como

terapêutica adjuvante. O grupo controlo recebeu paclitaxel na dose de 80 mg/m² por semana nos dias 1, 8, 15, de ciclos de 3 semanas, durante 4 ciclos, mais carboplatina 5AUC Q3W ou 1,5AUC QW durante 4 ciclos de 3 semanas (no caso da dose semanal, era administrada nos dias 1, 8, e 15 de cada ciclo); seguido de doxorrubicina 60 mg/m² ou epirrubicina 90 mg/m² no dia 1 de ciclos de 3 semanas durante 4 ciclos, mais ciclofosfamida 600 mg/m² a cada 3 semanas, durante 4 ciclos; seguido de placebo a cada 3 semanas, durante 9 ciclos como terapêutica adjuvante.

O estudo incluiu doentes com cancro da mama triplo negativo localmente avançado, não metastático (M0), não previamente tratado, definido pelos seguintes estadios tumorais (T) e de gânglios linfáticos (N):

- T1c, N1-N2
- T3, N0-N2
- T4a-d, N0-N2

Para serem incluídos, os doentes tinham ainda de apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1, apresentarem função de órgão adequada, e terem uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo superior ou igual a 50% ou um valor superior ao limite inferior da normalidade para a instituição, medido por ecocardiograma ou cintigrafia cardíaca. Foram excluídos os doentes previamente tratados para o cancro da mama por quimioterapia, terapêutica dirigida, ou radioterapia nos últimos 12 meses, ou com história de doença cardíaca significativa.

Os doentes tinham uma média de 49 anos, 99,9% eram do sexo feminino, 63,5% de raça branca e 20,3% de raça asiática. Os doentes do grupo pembrolizumab apresentavam uma maior proporção de doentes de raça asiática (21,1% vs. 14,6%), e uma menor proporção de doentes de raça branca (55,2% vs. 61,5%), e 48,4% eram da Europa.

Do total, 86,8% apresentavam estado funcional ECOG de 0, e 13,2% estado funcional ECOG de 1. Estavam em estado pós-menopausa 43,8%. Apresentavam tumor T1 6,6%, tumor T2 67,6%, tumor T3 18,6%, e tumor T4 7,2%, sem diferenças entre grupos de tratamento. Apresentavam envolvimento ganglionar N0 48,6%, N1 40,5%, N2 10,8%, e N3 0,2%, sem diferenças entre grupos de tratamento. Nenhum doente apresentava metástases. Apresentavam doença em estadio I 0,1%, estadio II 75,0%, e estadio III 24,9%.

Em termos de eficácia comparativa, pembrolizumab mais quimioterapia neoadjuvante, seguido de pembrolizumab em monoterapia como terapêutica adjuvante mostrou benefício adicional em relação a quimioterapia neoadjuvante em termos de sobrevivência livre de eventos, e não demonstrou benefício adicional em termos de sobrevivência livre de doença invasiva, sobrevivência global, qualidade de vida, ou segurança.

Em relação à **sobrevivência livre de eventos**, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo pembrolizumab. À data da quarta análise interina, quando se tinham observado 216 eventos SLE, 123 eventos no grupo pembrolizumab, e 93 eventos no grupo controlo, a mediana de sobrevivência livre de eventos não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 0,63; IC95% 0,48 a 0,82; $p = 0,0003093$), tendo sido atingido o limiar de significância estatística (estimado $p = 0,0039$; calculado $p = 0,00516941$).

Em relação à **qualidade de vida**, a qualidade de vida foi uma medida de resultado exploratória, que foi avaliada pelos questionários EORTC QLQ-C30 e EQ-5D. Na fase neoadjuvante, na semana 21, 80,7% dos doentes completaram o questionário EORTC QLQ-C30 e 81% completaram o questionário EQ-5D. Na fase adjuvante, na semana 24, completaram o questionário EORTC QLQ-C30 82,4% dos doentes no grupo pembrolizumab e 80,8% no grupo controlo. Na fase neoadjuvante, a pontuação do questionário EORTC QLQ-C30, no grupo pembrolizumab, passou de $77,08 \pm 18,49$ no basal, para $66,79 \pm 19,38$ na semana 21 (diferença média dos quadrados mínimos $-11,24$; IC95% $-12,82$ a $-9,66$), e no grupo controlo passou de $78,96 \pm 17,12$ no basal para $68,26 \pm 17,82$ na semana 21 (diferença média dos quadrados mínimos $-10,20$; IC95% $-12,30$ a $-8,10$), com uma diferença entre grupos de tratamento de $-1,04$ (IC95% $-3,46$ a $1,38$; p nominal = $0,3985$). Globalmente, não se observou agravamento da qualidade de vida com a adição de pembrolizumab. Contudo, pelo facto de se tratar de uma análise exploratória, com um elevado número de perdas para seguimento, estes dados foram considerados não informativos para a tomada de decisão.

Em relação à **sobrevivência global**, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico. Trata-se, no entanto, de dados muito imaturos. À data da quarta análise interina, tinham ocorrido 135 mortes: observaram-se mortes em 80/784 doentes (10,2%) no grupo pembrolizumab, e em 55/390 doentes (14,1%) no grupo controlo. A mediana da sobrevivência global não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 0,72; IC95% 0,51 a 1,02; $p = 0,0321377$), não tendo atingido o limiar de significância estatística (p estimado = $0,0033$).

Em relação a **eventos adversos**, pembrolizumab mais quimioterapia neoadjuvante, seguido de pembrolizumab em monoterapia como terapêutica adjuvante apresentou uma incidência de eventos adversos semelhante a quimioterapia neoadjuvante. Na fase neoadjuvante: observaram-se eventos adversos em 777/783 doentes (99,2%) no grupo pembrolizumab, e em 389/389 doentes (100%) no grupo controle. Na fase adjuvante, observaram-se eventos adversos em 542/588 doentes (92,2%) no grupo pembrolizumab, e em 294/331 doentes (88,8%) no grupo controle.

Em relação a **eventos adversos graves**, o uso de pembrolizumab esteve associado a maior toxicidade. Na fase neoadjuvante, observaram-se eventos adversos graves em 341/783 doentes (43,6%) no grupo pembrolizumab, e em 111/389 doentes (28,5%) no grupo controle. Na fase adjuvante, observaram-se eventos adversos graves em 41/588 doentes (7,0%) no grupo pembrolizumab, e em 14/331 doentes (4,2%) no grupo controle.

Em relação a **descontinuação do tratamento por eventos adversos**, o uso de pembrolizumab esteve associado a maior toxicidade. Na fase neoadjuvante, descontinuaram tratamento por eventos adversos 234/783 doentes (29,9%) no grupo pembrolizumab, e em 60/389 doentes (15,4%) no grupo controle. Na fase adjuvante descontinuaram tratamento por eventos adversos 32/588 doentes (5,4%) no grupo pembrolizumab, e em 8/331 doentes (2,4%) no grupo controle.

Os doentes após terminarem terapêutica neoadjuvante não foram realeatorizadas para terapêutica adjuvante. Assim, foi avaliado o efeito do tratamento como neoadjuvante, seguido de pembrolizumab adjuvante, não sendo possível avaliar, separadamente, o efeito de pembrolizumab como neoadjuvante, do efeito de pembrolizumab como terapêutica adjuvante. Conseqüentemente, não é possível avaliar se pembrolizumab como neoadjuvante e pembrolizumab como terapêutica adjuvante, são ambos necessários.

O protocolo de estudo definiu que a duração do tratamento adjuvante seria de 1 ano. De acordo com o TAIM este período foi definido por mera conveniência, não tendo qualquer suporte científico. Assim, é incerto se os resultados do estudo poderiam ter sido obtidos com uma menor duração do tratamento.

A versão inicial do protocolo é de 5 de Dezembro de 2016. O estudo teve 4 Emendas ao protocolo. A primeira Emenda ao protocolo teve lugar a 16 de Dezembro de 2016 e apenas clarificou as recomendações para modificação de dose de paclitaxel e carboplatina. A segunda Emenda ao protocolo

teve lugar a 1 de Maio de 2018 e alterou o momento em que a análise interina 1 deveria ocorrer, tendo mudado de deveria ocorrer quando 717 participantes tivessem sido submetidos a cirurgia após 6 meses de tratamento neoadjuvante para 500 participantes, acrescentou uma segunda análise interina para avaliar a resposta patológica completa ypT0/Tis ypN0, e aumentou o tamanho da amostra de ~855 para ~1150. A terceira Emenda ao protocolo teve lugar a 17 de Outubro de 2018 e acrescentou uma análise de sobrevivência livre de eventos na segunda análise interina. A quarta Emenda ao protocolo teve lugar a 26 de Fevereiro de 2020 e fez um ajustamento aos limiares de eficácia das análises de sobrevivência livre de eventos. Nenhuma Emenda alterou a hierarquização das medidas de resultado. Contudo o CSR de 26 de julho de 2021 (4ª análise interina) passou a incluir a sobrevivência global como a medida de resultado secundária principal, ajustada para multiplicidade, quando no protocolo inicial essa medida era a resposta patológica completa definida como a proporção de doentes sem doença invasiva residual e sem cancro in situ na avaliação da peça completa de mama e de todos os gânglios linfáticos ressecados na altura da cirurgia, avaliados por hematoxilina eosina (ypT0 ypN0). Esta alteração foi incluída na quarta Emenda ao protocolo em 26 de Fevereiro de 2020. Foram discutidas estas Emendas e considerou-se que estavam devidamente justificadas, e que eram adequadas.

Como referido, em relação à sobrevivência livre de eventos, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo pembrolizumab (razão de riscos 0,63; IC95% 0,48 a 0,82; $p=0,0003093$), tendo sido atingido o limiar de significância estatística (estimado $p=0,0039$; calculado $p=0,00516941$). Contudo, o número de eventos observados é inferior ao estimado, tendo-se observado apenas 216 eventos sobrevivência livre de eventos (correspondendo a 66% dos eventos sobrevivência livre de eventos estimados como necessários). Como consequência, à data da quarta análise interina, os dados apresentavam grande imaturidade: a mediana de sobrevivência livre de eventos não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento. Este facto pode sobrestimar a magnitude do efeito do tratamento. Os eventos mais frequentes foram a recorrência à distância que ocorreram em 7,7% dos doentes no grupo pembrolizumab, e em 13,1% no grupo controlo. De salientar, a sobrevivência livre de eventos é uma medida sub-rogada de sobrevivência global que não foi validada neste contexto. Assim, o benefício adicional de pembrolizumab está associado a elevado grau de incerteza, uma vez que, até à data de corte, não se observaram diferenças entre grupos de tratamento na sobrevivência global.

Em relação à sobrevivência global, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico. Até aos 30 meses (período em que as curvas são credíveis), as curvas de

sobrevivência global são praticamente sobrepostas. Trata-se, no entanto, de dados muito imaturos. À data da quarta análise interina, tinham ocorrido 135 mortes: em 10,2% dos doentes no grupo pembrolizumab, e em 14,1% dos doentes no grupo controlo, correspondendo a 45% dos eventos estimados como necessários. A mediana da sobrevivência global não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento. Assim, os dados de sobrevivência global à data da quarta análise interina não são ainda fiáveis.

Em Portugal, a quimioterapia adjuvante no cancro da mama triplo negativo (CMTN) é considerada em tumores $\geq 0,5$ cm ou gânglios linfáticos regionais positivos, dado que os CMTN têm maior risco de recidiva. As antraciclina e taxanos são os pilares da quimioterapia adjuvante. Parece ser mais vantajosa a utilização sequencial de antraciclina e taxanos do que a sua administração concomitante. Em contexto curativo, a duração do tratamento sistémico antineoplásico será de seis a oito ciclos. Contudo, o estudo P522V03MK3475 incluiu doentes com um tumor com mais de 1 cm e, no grupo controlo, os doentes não fizeram qualquer tratamento adjuvante. Assim, é incerto se os resultados obtidos no estudo P522V03MK3475 se aplicam à população portuguesa.

Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de pembrolizumab *“em combinação com quimioterapia como tratamento neoadjuvante e continuado em monoterapia como tratamento adjuvante após cirurgia, para o tratamento de adultos com cancro da mama triplo-negativo localmente avançado ou em estadio precoce com elevado risco de recorrência”*.

Concluiu-se que existe sugestão de benefício adicional de pembrolizumab mais quimioterapia neoadjuvante, seguido de pembrolizumab em monoterapia como terapêutica adjuvante, em relação a quimioterapia como terapêutica neoadjuvante.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

Um estudo (P522V3MK3475) aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 194 centros de 21 países (Portugal participou), que incluiu 1174 doentes com cancro da mama triplo negativo, localmente avançado ou em estadio precoce com elevado risco de recorrência, não metastático, não previamente tratados, que foram aleatorizados numa relação de 2:1 para receberem

pembrolizumab mais quimioterapia neoadjuvante, seguido de pembrolizumab em monoterapia como terapêutica adjuvante (n= 784), ou placebo mais quimioterapia neoadjuvante (n= 390), seguido de placebo como terapêutica adjuvante, avaliou a resposta patológica completa e a sobrevivência livre de eventos. O grupo pembrolizumab recebeu como terapêutica neoadjuvante pembrolizumab na dose de 200 mg cada 3 semanas, durante 4 ciclos, mais paclitaxel na dose de 80 mg/m² por semana nos dias 1, 8, 15, de ciclos de 3 semanas, durante 4 ciclos, mais carboplatina 5AUC Q3W ou 1,5AUC QW durante 4 ciclos de 3 semanas (no caso da dose semanal, era administrada nos dias 1, 8, e 15 de cada ciclo); seguido de pembrolizumab na dose de 200 mg cada 3 semanas, durante 4 ciclos, mais doxorrubicina 60 mg/m² ou epirrubicina 90 mg/m² no dia 1 de ciclos de 3 semanas durante 4 ciclos, mais ciclofosfamida 600 mg/m² a cada 3 semanas, durante 4 ciclos; seguido de pembrolizumab na dose de 200 mg cada 3 semanas, durante 9 ciclos como terapêutica adjuvante. O grupo controlo recebeu paclitaxel na dose de 80 mg/m² por semana nos dias 1, 8, 15, de ciclos de 3 semanas, durante 4 ciclos, mais carboplatina 5AUC Q3W ou 1,5AUC QW durante 4 ciclos de 3 semanas (no caso da dose semanal, era administrada nos dias 1, 8, e 15 de cada ciclo); seguido de doxorrubicina 60 mg/m² ou epirrubicina 90 mg/m² no dia 1 de ciclos de 3 semanas durante 4 ciclos, mais ciclofosfamida 600 mg/m² a cada 3 semanas, durante 4 ciclos; seguido de placebo a cada 3 semanas, durante 9 ciclos como terapêutica adjuvante.

Em termos de eficácia comparativa, pembrolizumab mais quimioterapia neoadjuvante, seguido de pembrolizumab em monoterapia como terapêutica adjuvante mostrou benefício adicional em relação a quimioterapia neoadjuvante em termos de sobrevivência livre de eventos, e não demonstrou benefício adicional em termos de sobrevivência livre de doença invasiva, sobrevivência global, qualidade de vida, ou segurança.

Em relação à sobrevivência livre de eventos, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo pembrolizumab. À data da quarta análise interina, quando se tinham observado 216 eventos SLE, 123 eventos no grupo pembrolizumab, e 93 eventos no grupo controlo, a mediana de sobrevivência livre de eventos não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 0,63; IC95% 0,48 a 0,82; p= 0,0003093), tendo sido atingido o limiar de significância estatística (estimado p= 0,0039; calculado p= 0,00516941).

Em relação à sobrevivência global, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico. Trata-se, no entanto, de dados muito imaturos. À data da quarta análise interina, tinham ocorrido 135 mortes: observaram-se mortes em 80/784 doentes (10,2%) no grupo

pembrolizumab, e em 55/390 doentes (14,1%) no grupo controlo. A mediana da sobrevivência global não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 0,72; IC95% 0,51 a 1,02; $p=0,0321377$), não tendo atingido o limiar de significância estatística (p estimado= 0,0033).

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de pembrolizumab *“em combinação com quimioterapia como tratamento neoadjuvante e continuado em monoterapia como tratamento adjuvante após cirurgia, para o tratamento de adultos com cancro da mama triplo-negativo localmente avançado ou em estadio precoce com elevado risco de recorrência”*.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de pembrolizumab mais quimioterapia neoadjuvante, seguido de pembrolizumab em monoterapia como terapêutica adjuvante, em relação a quimioterapia como terapêutica neoadjuvante.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

Um estudo (P522V3MK3475) aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 194 centros de 21 países (Portugal participou), que incluiu 1174 doentes com cancro da mama triplo negativo, localmente avançado ou em estadio precoce com elevado risco de recorrência, não metastático, não previamente tratados, que foram aleatorizados numa relação de 2:1 para receberem pembrolizumab mais quimioterapia neoadjuvante, seguido de pembrolizumab em monoterapia como terapêutica adjuvante ($n= 784$), ou placebo mais quimioterapia neoadjuvante ($n= 390$), seguido de placebo como terapêutica adjuvante, avaliou a resposta patológica completa e a sobrevivência livre de eventos. O grupo pembrolizumab recebeu como terapêutica neoadjuvante pembrolizumab na dose de 200 mg cada 3 semanas, durante 4 ciclos, mais paclitaxel na dose de 80 mg/m² por semana nos dias 1, 8, 15, de ciclos de 3 semanas, durante 4 ciclos, mais carboplatina 5AUC Q3W ou 1,5AUC QW durante 4 ciclos de 3 semanas (no caso da dose semanal, era administrada nos dias 1, 8, e 15 de cada ciclo); seguido de pembrolizumab na dose de 200 mg cada 3 semanas, durante 4 ciclos, mais doxorrubicina 60 mg/m² ou epirrubicina 90 mg/m² no dia 1 de ciclos de 3 semanas durante 4 ciclos, mais ciclofosfamida 600 mg/m² a cada 3 semanas, durante 4 ciclos; seguido de pembrolizumab na dose de 200 mg cada 3 semanas, durante 9 ciclos como terapêutica adjuvante. O grupo controlo recebeu paclitaxel na dose de 80 mg/m² por semana nos dias 1, 8, 15, de ciclos de 3 semanas, durante 4 ciclos, mais carboplatina 5AUC Q3W ou 1,5AUC QW durante 4 ciclos de 3 semanas (no caso da dose semanal, era administrada

nos dias 1, 8, e 15 de cada ciclo); seguido de doxorrubicina 60 mg/m² ou epirrubicina 90 mg/m² no dia 1 de ciclos de 3 semanas durante 4 ciclos, mais ciclofosfamida 600 mg/m² a cada 3 semanas, durante 4 ciclos; seguido de placebo a cada 3 semanas, durante 9 ciclos como terapêutica adjuvante.

Em termos de eficácia comparativa, pembrolizumab mais quimioterapia neoadjuvante, seguido de pembrolizumab em monoterapia como terapêutica adjuvante, mostrou benefício adicional em relação a quimioterapia neoadjuvante em termos de sobrevivência livre de eventos, e não demonstrou benefício adicional em termos de sobrevivência livre de doença invasiva, sobrevivência global, qualidade de vida, ou segurança.

Em relação à sobrevivência livre de eventos, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo pembrolizumab. À data da quarta análise interina, quando se tinham observado 216 eventos SLE, 123 eventos no grupo pembrolizumab, e 93 eventos no grupo controlo, a mediana de sobrevivência livre de eventos não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 0,63; IC95% 0,48 a 0,82; p= 0,0003093), tendo sido atingido o limiar de significância estatística (estimado p= 0,0039; calculado p= 0,00516941).

Em relação à sobrevivência global, não se observou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico. Trata-se, no entanto, de dados muito imaturos. À data da quarta análise interina, tinham ocorrido 135 mortes: observaram-se mortes em 80/784 doentes (10,2%) no grupo pembrolizumab, e em 55/390 doentes (14,1%) no grupo controlo. A mediana da sobrevivência global não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 0,72; IC95% 0,51 a 1,02; p=0,0321377), não tendo atingido o limiar de significância estatística (p estimado= 0,0033).

10. Avaliação económica

Foi desenvolvida uma avaliação económica de pembrolizumab em combinação com quimioterapia como tratamento neoadjuvante e, de seguida, continuado em monoterapia como tratamento adjuvante após cirurgia, para o tratamento de adultos com cancro da mama triplo-negativo (CMTN) localmente avançado ou em estágio precoce com elevado risco de recorrência.

O comparador foi placebo + quimioterapia (placebo + paclitaxel + carboplatina, seguido de placebo + doxorrubicina ou epirrubicina + ciclofosfamida) como terapêutica neoadjuvante, seguido de placebo

como terapêutica adjuvante (o comparador corresponde ao que foi utilizado no ensaio clínico que serve de base para o estudo, KEYNOTE-522).

Foi desenvolvido modelo de Markov com 4 estádios de saúde mutuamente exclusivos que permitem prever a evolução da doença: (i) livre de eventos (EF); (ii) recorrência locorregional (LR); (iii) metástases à distância (DM); e (iv) morte. A modelização inicia-se com os doentes no estadio EF.

As características baseline dos doentes na coorte modelizada, incluindo o peso e superfície corporal, foram obtidos através de painel de peritos. Outros parâmetros, como idade, desvio-padrão do peso e da superfície corporal, foram retirados do ensaio KEYNOTE-522.

As probabilidades de transição de EF para LR, DM e morte foram estimadas tendo por base a probabilidade de ocorrer o primeiro evento, e as respetivas proporções de cada evento, utilizando os dados do KEYNOTE-522. Foram ajustados diferentes modelos paramétricos para extrapolar a sobrevivência livre de evento (EFS) ao longo do horizonte temporal do modelo. Em cada ciclo, a probabilidade específica de cada transição foi calculada com base na probabilidade estimada de ter um evento, e a probabilidade de esse evento ser LR, DM ou morte, baseada no estudo KEYNOTE-522. Foi estimada a probabilidade de DM e morte a partir do estágio LR, e do estágio DM para a morte, com base em dados extrapolados do KEYNOTE-522. As probabilidades de saída do estadio LR foram posteriormente divididas entre transição para DM ou morte de acordo com as respetivas proporções obtidas no KEYNOTE-522.

O modelo considerou os eventos adversos (EA) de grau 3+ que apresentam uma incidência superior ou igual a 5% nas duas fases (adjuvante e neoadjuvante). A incidência por braço de tratamento, bem como a duração média dos EA, foi retirada do ensaio KEYNOTE-522.

Os dados de qualidade de vida utilizados no modelo resultaram da aplicação do questionário EQ-5D-5L no ensaio clínico KEYNOTE-522, cujos resultados foram valorizados pelas preferências da população portuguesa.

Foram consideradas as seguintes categorias de custos: Custos de tratamento neoadjuvante; Custo de tratamento adjuvante; Custos de tratamento de metástases à distância; Custos de cirurgia; Custos de radioterapia; Custos de seguimento da doença; Custos relacionados com efeitos adversos.

Assumiu-se que uma proporção de doentes que transita para o estágio DM recebe tratamento ativo de 1L para doença metastática. A proporção de doentes que recebe tratamento de 1L foi baseada no estudo KEYNOTE-522, assim como a distribuição por tratamento de 1L (paclitaxel, gemcitabina+carboplatina, capecitabina). O esquema de administração, a intensidade relativa de dose e a alocação de tratamento foram obtidos através do modelo de custo-efetividade utilizado para o tratamento de CMTN em 1L metastático adaptado para Portugal.

O modelo considerou ainda custos one-off para as linhas de tratamento subsequente (2L, 3L e 4L), após cada um dos tratamentos utilizados em 1L metastático. Estes custos foram também obtidos no modelo de custo-efetividade do CMTN em 1L metastática adaptado para Portugal, onde as proporções de doentes que receberam cada uma das linhas de tratamento foram consideradas nos custos totais. Os custos da cirurgia e da radioterapia foram aplicados como custos one-off e foram calculados com base nos custos unitários, bem como na proporção de doentes que receberam cirurgia e radioterapia em cada um dos braços.

Os custos de seguimento em cada um dos estádios (incluindo custos one-off) foram estimados conjugando os resultados do painel de peritos. Os custos de fim de vida foram aplicados como custos one-off antes da morte. O custo foi obtido através de painel de peritos. Os custos unitários relativos à gestão de EA foram aplicados como one-off, tendo sido assumido que 100% dos doentes foram hospitalizados por EA. Os custos de tratamento médico por cada EA foram obtidos através de um estudo publicado para Portugal.

Para o tratamento neoadjuvante e adjuvante de CMTN, os doentes devem ser tratados com pembrolizumab neoadjuvante em combinação com quimioterapia com 8 doses de 200 mg a cada 3 semanas ou 4 doses de 400 mg a cada 6 semanas (ou até progressão da doença que impossibilite cirurgia definitiva ou toxicidade inaceitável caso ocorra antes), seguidas de tratamento adjuvante com pembrolizumab em monoterapia com 9 doses de 200 mg a cada 3 semanas ou 5 doses de 400 mg a cada 6 semanas (ou até progressão da doença que impossibilite cirurgia definitiva ou toxicidade inaceitável caso ocorra antes).

O estudo apresenta uma grande incerteza, mas é válido para a tomada de decisão. Foi considerado, no entanto, que a incerteza não afeta os resultados de forma substancial, e que o tratamento é custo-efetivo no contexto português, pelo que recomenda o seu financiamento.

No seguimento desta análise, 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 valor terapêutico acrescentado não quantificável de pembrolizumab mais quimioterapia neoadjuvante, seguido de pembrolizumab em monoterapia como terapêutica adjuvante, em relação a quimioterapia como terapêutica neoadjuvante.

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 no SNS.

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). INFARMED IP. Versão 1.0. 22-10-2022

Protocol / Amendment No: 522-03. A phase III, randomized, double-blind study, to evaluate pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy plus placebo as neoadjuvant therapy and pembrolizumab vs placebo as adjuvant therapy for triple negative breast cancer (TNBC). 17 October 2018

Clinical Study Report: Protocol P522V03MK3475. A phase III, randomized, double-blind study, to evaluate pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy plus placebo as neoadjuvant therapy and pembrolizumab vs placebo as adjuvant therapy for triple negative breast cancer (TNBC). 26-JUL-2021