

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

NOME DO MEDICAMENTO (DCI)

Em combinação com fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina, com (HER2-positivo) ou sem (HER2-negativo) trastuzumab, para o tratamento de primeira linha de adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irressecável ou metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12/10/2024

Keytruda (Pembrolizumab)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 23/09/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Pembrolizumab

Nome do medicamento: Keytruda

Apresentação: Frasco para injetáveis 1 unidade - 4 ml, Concentrado para solução para perfusão, 25 mg/ml, nº de registo: 5691472

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

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento em primeira linha de adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irressecável ou metastático HER2-negativo (em combinação com fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina) e HER2-positivo (em combinação com trastuzumab, fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina), em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com CPS \geq 1.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Keytruda (Pembrolizumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para:

- Tratamento em primeira linha de adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica, HER-2 negativo, localmente avançado irressecável ou metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com CPS \geq 1;
- Tratamento em primeira linha de adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica, HER-2 positivo, localmente avançado irressecável ou metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com CPS \geq 1.

Face aos comparadores fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina, foi concluído que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável de pembrolizumab em combinação com

fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina para a subpopulação de doentes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irressecável ou metastático HER2-negativo cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1 , em primeira linha de tratamento.

Face aos comparadores trastuzumab mais fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina, foi concluído que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável de pembrolizumab em combinação com fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina para a subpopulação de doentes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irressecável ou metastático, HER-2 positivo cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1 , em primeira linha de tratamento.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Keytruda (pembrolizumab), e com base nos resultados de custo-efetividade incremental e na análise do impacto orçamental para avaliar os respetivos custos face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, 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 gástrico e da Junção Gastro Esofágica tem demonstrado um aumento considerável de incidência ao longo das últimas décadas. A maioria dos doentes com este tipo de tumor possuem doença em estado avançado na altura do diagnóstico, refletindo o seu rápido crescimento e a grande capacidade de metastização. Embora a maioria dos casos seja esporádico, a agregação familiar ocorre em cerca de 10% dos doentes, mas o cancro gástrico hereditário apenas é identificado numa minoria (1 a 3%). Em Portugal e no ano de 2010 foram registados 2950 novos casos.

Ao analisarmos a incidência de cancro gástrico entre diferentes populações verificam-se variações geográficas importantes em provável relação com diferentes exposições ambientais. O consumo de

alimentos salgados e fumados, a exposição a nitrosaminas, a infecção por *Helicobacter pylori*, o tabagismo, a obesidade, o consumo de carne processada e o baixo consumo de peixe, fruta e vegetais parece associar-se a risco acrescido de desenvolvimento de cancro do estômago.

Em termos globais, com o aparecimento da refrigeração (associado a menor consumo de alimentos conservados em sal e de alimentos fumados), da melhoria das condições higieno-sanitárias tem havido diminuição da incidência desta neoplasia. No entanto, Portugal apresenta uma das mais elevadas taxas de incidência na Europa representando entre o 4º ou 5º tumor maligno em ambos os sexos.

O carcinoma gástrico é um dos principais contribuintes para a perda global de anos de vida ajustados por incapacidade de cancro em indivíduos de sexo masculino, e é responsável por 20% do total mundial de neoplasias malignas – atrás de neoplasias do pulmão e do fígado, que representam respetivamente 23% e 28%. A incidência permanece muito elevada na Ásia, América Latina e Europa Central e Oriental; na América do Norte e na maioria dos países da Europa Ocidental não é mais considerado um cancro comum. Essa diminuição do cancro gástrico, particularmente nos Estados Unidos, é explicada pela prevalência da infecção pelo *Helicobacter pylori* nestes países, que foi alterada pelo tratamento dessa infecção. Em contrapartida, a incidência de adenocarcinomas gastroesofágicos de junção está a aumentar nestas regiões.

Cerca de 95% dos tumores gástricos malignos são de origem epitelial e histologicamente adenocarcinomas; existem, ainda, outros tumores, mais raros, tais como epidermoides, adenoepidermoides e indiferenciados. Os carcinomas gástricos podem ser divididos em tipos intestinal e difuso. A carcinogénese gástrica representa um processo que envolve lesões pré-cancerosas, que levam primeiro à gastrite atrófica, metaplasia intestinal, e depois à displasia antes de desenvolver o carcinoma gástrico.

A infecção por *Helicobacter pylori* é a causa mais importante de cancro gástrico distal esporádico. A inflamação crónica induzida pela infecção causada por *Helicobacter pylori* associada a outros fatores carcinogénicos – bactérias, hospedeiros e fatores ambientais, entre outros – interagem para facilitar danos e dificultar reparo da mucosa gástrica.

O Epstein-Barr é encontrado nas células malignas, mas não nas células epiteliais normais, de 80% de carcinomas gástricos com estroma linfoide. O seu papel na carcinogénese, no entanto, permanece incerto.

Uma dieta rica em amidos e pobre em frutas frescas e vegetais aumenta o risco da doença. Uma dieta rica em peixe salgado também foi associada com risco significativamente aumentado de cancro gástrico. O consumo de dieta com nitrosaminas adicionadas aos alimentos ou de ocorrência natural, como no caso da couve-flor, também é associada com risco aumentado de carcinogênese, assim como alimentos em conserva. O consumo de álcool e o tabagismo também são também fatores de risco bem determinados.

Casos verdadeiramente hereditários, representam 1 a 3% de todos os cancros gástricos. Eles consistem em três síndromes principais: cancro hereditário difuso gástrico, adenocarcinoma gástrico e polipose proximal do estômago, e cancro gástrico intestinal familiar.

Mutações CDH1 aumentam risco de neoplasia gástrica, e são uma indicação de gastrectomia ou vigilância endoscópica próxima em pacientes com mais de 20 anos de idade. Neoplasias gástricas foram encontradas em pessoas com outras síndromes de neoplasia hereditária, como o adenocarcinoma gástrico e polipose proximal da síndrome de estômago, e naqueles com mutações em TP53 (síndrome de Li-Fraumeni), APC (polipose adenomatosa familiar), ou STK11 (síndrome de Peutz-Jeghers).

A obesidade também tem sido associada com um risco aumentado assim como a doença do refluxo gastroesofágico e a obesidade, as quais foram claramente correlacionadas com o desenvolvimento de adenocarcinoma da junção gastroesofágica, e contribuem para o aumento da incidência de neoplasias da junção gastroesofágica.

A gastrite atrófica autoimune também é um fator associado ao cancro gástrico. A doença tem a produção de autoanticorpos contra células parietais gástricas e anticorpo antifator intrínseco, e é a principal causa de deficiência de vitamina B12. Pode também ser associada a outras doenças autoimunes.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Pembrolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao recetor de morte celular programada (PD1) e bloqueia a sua interação com os ligandos PD-L1 e PD-L2. O recetor PD-1 é um regulador negativo da atividade dos linfócitos-T que se demonstrou estar envolvido no controlo da resposta imunitária dos linfócitos T. O pembrolizumab potencia a resposta dos linfócitos-T, incluindo a

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

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional de pembrolizumab “em combinação com fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina, com (HER2-positivo) ou sem trastuzumab (HER2-negativo), para o tratamento em primeira linha de adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irressecável ou metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1 ”.

Tabela 1: Populações, intervenção e comparadores selecionados

	População	Intervenção	Comparador
1	Doentes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irressecável ou metastático HER2-negativo, cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1 , não previamente tratados	Pembrolizumab em combinação com fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina	Fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina
2	Doentes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irressecável ou metastático HER2-positivo, cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1 , não previamente tratados	Pembrolizumab em combinação com trastuzumab, fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina	Trastuzumab, fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina

Tabela 2: Termos de comparação

	Medicamento em avaliação	<p>A dose recomendada de pembrolizumab é de 200 mg, por perfusão intravenosa, durante um período de 30 minutos a cada três semanas. Os doentes devem ser tratados até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.</p> <p>O tratamento com pembrolizumab, trastuzumab e quimioterapia ou trastuzumab e quimioterapia continuou até 35 ciclos, ou até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.</p>
Termos de comparação		<p>Cisplatina, intravenosa, 80 mg/m², administrada no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas</p> <p>+ Fluorouracilo, intravenoso, 800 mg/m² por dia, administrado continuamente nos dias 1 a 5 de cada período de 3 semanas de ciclo</p> <p>ou</p> <p>Oxaliplatina, intravenoso, 130 mg/m², administrada no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas.</p>
	Medicamento comparador	<p>+ Capecitabina, oral, 1000 mg/m², administrado duas vezes ao dia nos dias 1 a 14 de cada ciclo de 3 semanas</p> <p>Trastuzumab, intravenoso, 8 mg/kg na dose de carga, seguido de 6 mg/kg como dose de manutenção, no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas</p> <p>O tratamento com pembrolizumab, trastuzumab e quimioterapia ou trastuzumab e quimioterapia continuou até 35 ciclos, ou até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.</p>
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	-
	Medicamento comparador	-

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) 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 resultados e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Sobrevivência global	9	Crítica
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítica
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos graves	7	Crítica
Abandono da terapêutica por toxicidade	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

A matriz de avaliação definiu duas populações:

1. doentes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irressecável ou metastático HER2-negativo, cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1 , não previamente tratados, em que a intervenção é pembrolizumab em combinação com fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina, e o comparador é fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina;
2. doentes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irressecável ou metastático HER2-positivo, cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1 , não previamente tratados, em que a intervenção é pembrolizumab em combinação com trastuzumab, fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina, e o comparador é trastuzumab, fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina.

O Titular de AIM submeteu o *Clinical Study Report* (CSR) de dois estudos: KEYNOTE-8592 para suportar o benefício adicional de pembrolizumab na subpopulação 1; e KEYNOTE 8113 para suportar o benefício adicional na subpopulação 2.

O estudo KEYNOTE-859 comparando pembrolizumab em combinação com fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina, com fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina; e o estudo KEYNOTE-811 comparando pembrolizumab em combinação com trastuzumab, fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina, com trastuzumab, fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina, foram considerados relevantes para a presente avaliação.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

KEYNOTE-859¹

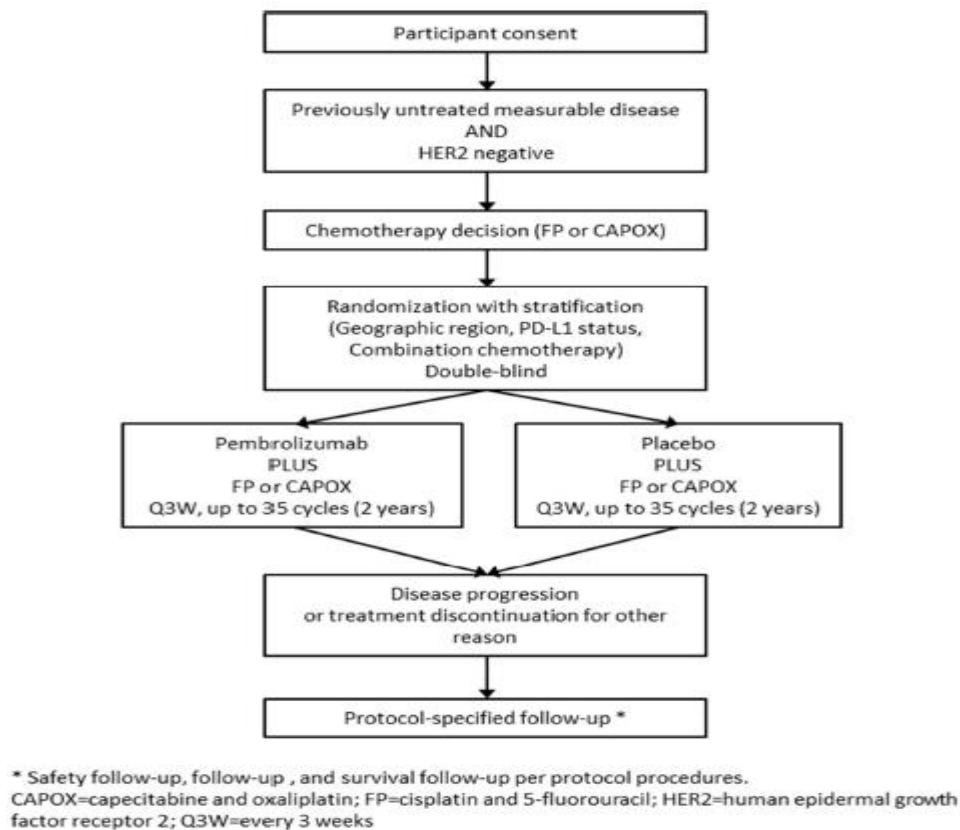
Desenho de estudo

O estudo KEYNOTE-8592 foi um estudo multicêntrico, de fase 3, realizado em 215 centros, de 33 países, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 1.579 doentes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica, localmente avançado irressecável ou metastático, HER2-negativo, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem pembrolizumab em combinação com quimioterapia

(n= 790), ou quimioterapia (n= 789), em ciclos de 3 semanas até 35 ciclos, como tratamento de primeira linha, e avaliou a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão. A quimioterapia incluiu fluoropirimidina (FP) e oxaliplatina (n= 216), ou capecitabina e oxaliplatina [CAPOX] (n= 1.363).

O desenho do estudo KEYNOTE-859 está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo KEYNOTE-859*



Fonte: Extraído de referência 1

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes adultos com o diagnóstico de adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica, localmente avançado irresssecável ou metastático, citológica ou histologicamente confirmado, que apresentavam tumor HER2-negativo, com doença mensurável pelo RECIST 1.1 avaliada pelo investigador, e um estado funcional ECOG de 0 ou 1. Para serem incluídos os doentes tinha de existir uma amostra tumoral (de arquivo ou recentemente obtida), que fosse adequada para análise PD-L1 e biomarcador MSI.

Foram excluídos, os doentes com cancro gástrico escamoso ou indiferenciado, doentes submetidos a cirurgia major ou biópsia aberta nos 28 dias anteriores, com neuropatia periférica de grau superior a 1, que tivessem recebido previamente tratamento sistémico para doença localmente avançada ou metastática, ou que tivessem recebido previamente tratamento anti-PD-1, anti-PD-L1, ou anti-PD-L2.

Aleatorização, alocação aos braços de tratamento, e ocultação

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1, para receberem para receberem pembrolizumab em combinação com quimioterapia (n= 790), ou quimioterapia (n= 789), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização.

A aleatorização foi estratificada por região geográfica (Europa/Israel/América do Norte/Austrália vs. Ásia vs. Resto do Mundo), expressão tumoral de PD-L1 (CPS<1 vs. ≥1), e tipo de quimioterapia (FP vs. CAPOX). O estudo foi realizado em dupla ocultação, pelo que promotor, doentes, investigadores e monitores não tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados.

Procedimentos

Após aleatorização, os doentes receberam pembrolizumab em combinação com quimioterapia (n= 790), ou quimioterapia (n= 789), em ciclos de 3 semanas até 35 ciclos, como tratamento de primeira linha. A quimioterapia incluiu fluoropirimidina (FP) e oxaliplatina (n= 216), ou capecitabina e oxaliplatina [CAPOX] (n= 1.363). As doses administradas são apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4: *Tratamentos do estudo*

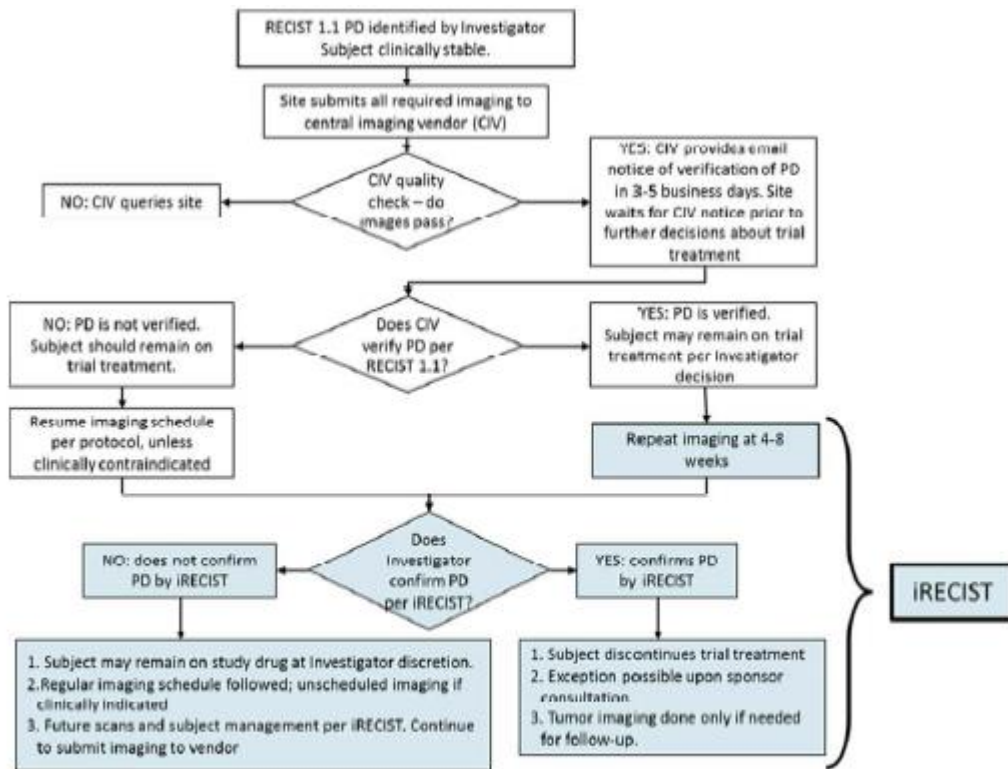
Group Name	Group Type	Intervention Name	Type	Dose Formulation	Unit Dose Strength(s)	Dosage Level(s)	Route of Administration	Use	IIMP/ NIMP	Sourcing
Pembrolizumab	Experimental	Pembrolizumab (MK-3475)	Biological/Vaccine	Vial	25 mg/mL vial 100 mg vial	200 mg on Day 1 of each cycle (Q3W)	IV Infusion	Experimental	IIMP	Provided centrally by the Sponsor
Placebo	Placebo Comparator	Placebo (refer to Pharmacy Manual)	Drug	Solution for infusion	N/A	On Day 1 of each cycle (Q3W)	IV Infusion	Placebo	IIMP	Provided locally by the study site, subsidiary, or designee
FP Backbone Chemotherapy										
Cisplatin	Other	Cisplatin	Drug	Ampule	1 mg/mL vial 20 mg vial or 50 mg vial	80 mg/m ² on Day 1 of each cycle (Q3W)*	IV Infusion	Comparator regimen and combination agent	NIMP	Provided centrally by the Sponsor or locally by the study site, subsidiary, or designee
5-FU	Other	5-FU	Drug	Ampule	25 mg/mL vial 50 mg/mL vial	800 mg/m ² /day continuous on Days 1 to 5 of each cycle (120 hours, or per local standard) (Q3W)	IV Infusion	Comparator regimen and combination agent	NIMP	Provided centrally by the Sponsor or locally by the study site, subsidiary, or designee
CAPOX Backbone Chemotherapy										
Oxaliplatin	Other	Oxaliplatin	Drug	Ampule	5 mg/mL vial 50 mg vial or 100 mg vial	130 mg/m ² on Day 1 of each cycle (Q3W)*	IV Infusion	Comparator regimen and combination agent	NIMP	Provided centrally by the Sponsor or locally by the study site, subsidiary, or designee
Capecitabine	Other	Capecitabine	Drug	Capsule	150 mg capsule 500 mg capsule	1000 mg/m ² twice daily on Days 1 to 14 of each cycle (Q3W)	Oral	Comparator regimen and combination agent	NIMP	Provided centrally by the Sponsor or locally by the study site, subsidiary, or designee
<p>5-FU=5-fluorouracil; CAPOX=capecitabine and oxaliplatin; FP=cisplatin and 5-fluorouracil; IIMP=investigational medicinal product; IV=intravenous; NIMP=noninvestigational medicinal product; Q3W=every 3 weeks</p> <p>Definition Investigational Medicinal Product (IIMP) and Non- Investigational Medicinal Product (NIMP) is based on guidance issued by the European Commission. Regional and/or Country differences of the definition of IIMP/NIMP may exist. In these circumstances, local legislation is followed.</p> <p>* Duration of cisplatin or oxaliplatin treatment may be capped at 6 cycles as per local country guidelines. Treatment with 5-FU/capecitabine may continue per protocol.</p> <p>Investigator decision regarding the type of backbone chemotherapy (FP or CAPOX) should be determined prior to randomization.</p> <p>Participants should continue on the type of backbone chemotherapy chosen prior to randomization throughout the study. Exceptions may be permitted after consultation with the Sponsor.</p> <p>Participants who are randomized to placebo are not allowed to crossover to pembrolizumab treatment.</p>										

Fonte: Extraído de referência 1

Todos os tratamentos foram administrados em ambulatório, pela seguinte ordem: 1. infusão de pembrolizumab ou placebo; 2. infusão de cisplatina ou oxaliplatina; 3. infusão de 5-FU ou capecitabina. Os doentes foram depois seguidos até à progressão da doença ou morte.

Os procedimentos realizados em caso de deteção de progressão da doença pelo investigador estão descritos na Figura 2.

Figura 2: Procedimentos e tratamentos em doentes tratados com pembrolizumab após evidência radiológica de progressão da doença avaliada pelo investigador



CIV=central imaging vendor; iRECIST=modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 for immune-based therapeutics; PD=progressive disease; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1

Fonte: Extraído de referência 1

Medidas de resultado

A medida de eficácia primária foi a sobrevivência global. A sobrevivência global foi definida como o tempo desde a aleatorização até à morte. Nos doentes sem documentação de morte, a sobrevivência global foi censurada à última data em que se sabia que o doente estava vivo.

As medidas de eficácia secundárias principais foram a sobrevivência livre de progressão, a taxa de resposta objetiva, e a duração da resposta. A sobrevivência livre de progressão foi definida pelo tempo desde a aleatorização até à data de progressão da doença documentada ou morte de qualquer causa, avaliada por comissão centralizada.

Análise estatística

Para todas as análises de eficácia primária 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.

Na H1, estimou-se que seriam necessários 551 doentes com $CPS \geq 10$, e 463 mortes, para o estudo ter um poder de 87%, a um nível de alfa de 0,017 (unilateral), para detetar uma razão de riscos de 0,73 entre grupos de tratamento na sobrevivência global. Na H2, estimou-se que seriam necessários 1235 doentes com $CPS \geq 1$, e 1057 mortes, para o estudo ter um poder de 90%, a um nível de alfa de 0,017 (unilateral), para detetar uma razão de riscos de 0,81 entre grupos de tratamento na sobrevivência global. Na H3, estimou-se que seriam necessários 1579 doentes, e 1358 mortes, para o estudo ter um poder de 84%, a um nível de alfa de 0,008 (unilateral), para detetar uma razão de riscos de 0,83 entre grupos de tratamento na sobrevivência global. Esta estimativa teve como pressuposto um período de recrutamento de 23 meses, e uma mediana de sobrevivência global no grupo controlo de 10,8 meses.

As estimativas do tamanho da amostra para as análises de sobrevivência livre de progressão (H4 a H6) encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5: Estimativas do tamanho da amostra para as análises PFS

PFS Hypothesis	N	Estimated Months After First Participant Randomized	Events	alpha	HR at bound ^a	Power ^b
H4: $CPS \geq 10$	551	43	478	0.025	0.8360	0.9880
H5: $CPS \geq 1$	1235	43	1095	0.025	0.8880	0.9860
H6: All participants	1579	43	1407	0.025	0.9010	0.9840

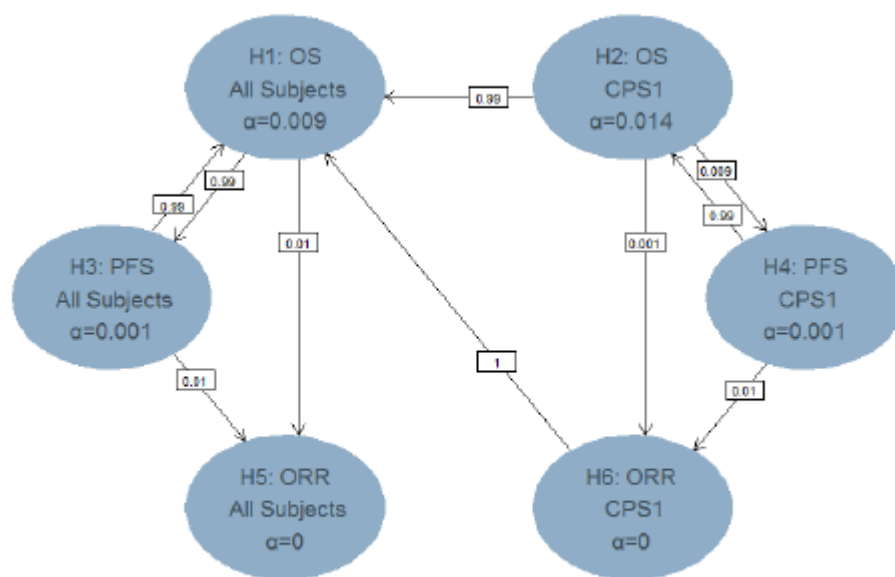
CPS – combined positive score; HR – hazard ratio; PFS – progression-free survival
a. HR at bound is the approximate HR required to reach an efficacy bound
b. Power is the probability of crossing a bound under the alternative hypothesis

Fonte: Extraído de referência 1

A primeira análise de sobrevivência global estava prevista na data da análise interina (análise final de sobrevivência livre de progressão). Para controlar o erro global de tipo I para 0,05, relacionado com a análise interina, o nível de significância foi ajustado usando a função de consumo de alfa de LanDeMets,

com os limiares de O'Brien-Fleming. O estudo foi controlado para multiplicidade, devido às múltiplas hipóteses, usando o método gráfico de Maurer e Bretz (Figura 3). Inicialmente, foi alocado um alfa (unilateral) de 0,017 à hipótese 1 (H1- sobrevivência global, população CPS \geq 10), e um alfa de 0,008 à hipótese 3 (H3- sobrevivência global, população ITT). Como regra geral, os dados em falta não foram imputados.

Figura 3: *Estratégia para controlo de um erro de tipo 1 para medida de resultado primária, e medidas de resultado secundárias principais*



CPS1=combined positive score \geq 1; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival

Fonte: Extraído de referência 1

Resultados

O estudo teve lugar em 215 centros, de 33 países, tendo-se iniciado a 8 de Novembro de 2018, e data de corte (análise interina) de 3 de Outubro de 2022.

Fluxo de doentes

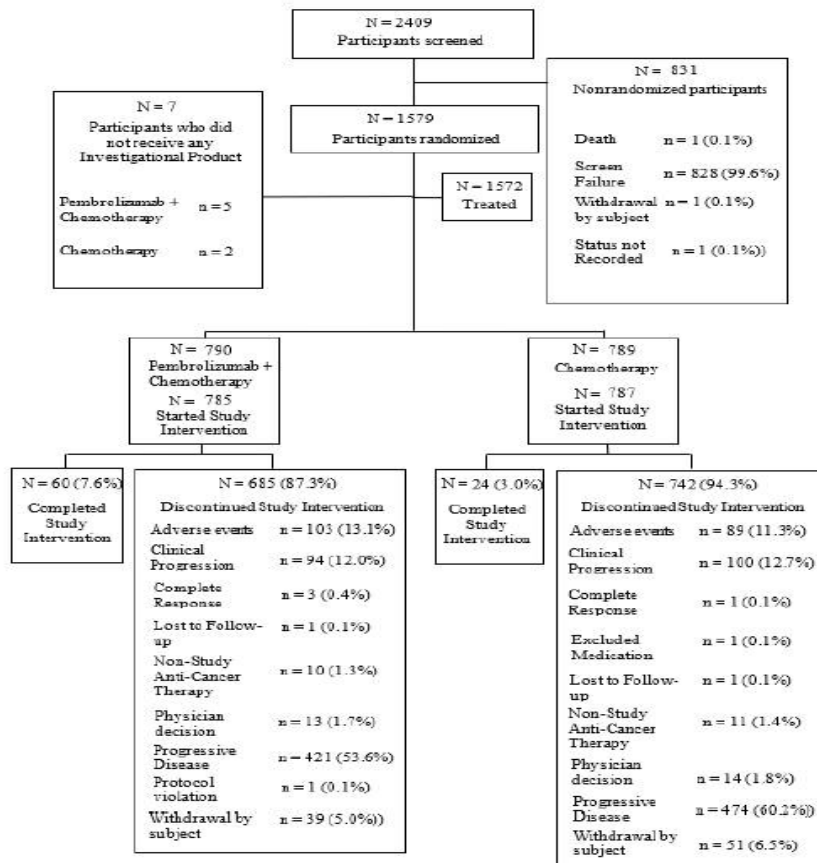
O estudo incluiu 1.579 doentes, que foram alocados numa relação de 1:1, para receberem pembrolizumab em combinação com quimioterapia (n= 790), ou quimioterapia (n= 789). A

quimioterapia incluiu fluoropirimidina (FP) mais oxaliplatina (n= 216), ou capecitabina mais oxaliplatina [CAPOX] (n= 1.363).

Sete doentes não receberam a medicação de estudo (5 doentes no grupo pembrolizumab, e 2 doentes no grupo controlo. Do total, 686 doentes (87,3%) no grupo pembrolizumab, e 742 doentes (94,3%) no grupo controlo, descontinuaram a intervenção do estudo, a maioria por eventos adversos, ou progressão da doença, sem assimetrias entre grupos de tratamento.

Estes dados são apresentados na Figura 4.

Figura 4: Fluxo de doentes do estudo KEYNOTE-859



Fonte: Extraído de referência 1

O número de doentes em cada população analisada encontra-se na Tabela 6.

Tabela 6: Nº de doentes nas populações analisadas do estudo KEYNOTE-859

	Pembrolizuma b + Chemotherapy	Chemotherapy	Total
Number of Participants Screened			2409
Number of Participants Randomized (Planned Treatment) (ITT)	790	789	1579
Number of Participants in the ITT Population with CPS \geq 1	618	617	1235
Number of Participants in the ITT Population with CPS \geq 10	279	272	551
Number of Participants Received Treatment (Actual Treatment) (AP \hat{a} T)	785	787	1572
Number of Participants Randomized and Did not Receive Treatment	5	2	7
Number of Participants Discontinued Study Medication (Actual Treatment)	685	742	1427
Database Cutoff Date: 03OCT2022			

Fonte: Extraído de referência 1

Características basais dos doentes

A idade média era de 59,6 anos, 38,9% tinha 65 anos ou mais, 32,2% eram do sexo feminino, 54,5% era de raça branca, e 34,1% de raça asiática, sem diferenças entre grupos de tratamento.

As características demográficas basais encontram-se na Tabela 7.

Foram aleatorizados para CAPOX 86,3% dos doentes, e para FP 13,7% dos doentes; apresentavam PD-L1 CPS \geq 1% 78,2% dos doentes, 4,5% dos doentes apresentava elevada instabilidade de microssatélites (MSI), e 63,1% um estado funcional ECOG de 1; apresentavam-se em estadio IV 96,8% dos doentes, 3,7% com doença localmente avançada, e 96,3% com doença metastática; 21,2% dos doentes apresentava adenocarcinoma da junção gastro-esofágica, e 78,7% dos doentes adenocarcinoma gástrico; sem diferenças entre grupos de tratamento.

Estes dados são apresentados na Tabela 8.

Tabela 7: Características demográficas das populações do estudo KEYNOTE-859

	Pembrolizumab + Chemotherapy		Chemotherapy		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	790		789		1,579	
Sex						
Male	527	(66.7)	544	(68.9)	1,071	(67.8)
Female	263	(33.3)	245	(31.1)	508	(32.2)
Age Category 1 (Years)						
< 65	486	(61.5)	479	(60.7)	965	(61.1)
>= 65	304	(38.5)	310	(39.3)	614	(38.9)
Mean	59.3		60.0		59.6	
SD	11.9		11.8		11.8	
Median	61.0		62.0		62.0	
Range	23 to 86		21 to 85		21 to 86	
Age Category 2 (Years)						
< 65	486	(61.5)	479	(60.7)	965	(61.1)
>= 65 to <75	247	(31.3)	250	(31.7)	497	(31.5)
>= 75 to <85	55	(7.0)	59	(7.5)	114	(7.2)
>= 85	2	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.2)
Age Category 3 (Years)						
18-39	57	(7.2)	49	(6.2)	106	(6.7)
40-49	102	(12.9)	99	(12.5)	201	(12.7)
50-59	184	(23.3)	186	(23.6)	370	(23.4)
60-69	302	(38.2)	284	(36.0)	586	(37.1)
70-79	132	(16.7)	152	(19.3)	284	(18.0)
>=80	13	(1.6)	19	(2.4)	32	(2.0)
Race						
American Indian Or Alaska Native	31	(3.9)	36	(4.6)	67	(4.2)
Asian	270	(34.2)	269	(34.1)	539	(34.1)
Black Or African American	12	(1.5)	9	(1.1)	21	(1.3)
Multiple	43	(5.4)	30	(3.8)	73	(4.6)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	1	(0.1)	2	(0.3)	3	(0.2)
White	426	(53.9)	435	(55.1)	861	(54.5)
Missing	7	(0.9)	8	(1.0)	15	(0.9)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	175	(22.2)	157	(19.9)	332	(21.0)
Not Hispanic Or Latino	590	(74.7)	615	(77.9)	1,205	(76.3)
Not Reported	14	(1.8)	14	(1.8)	28	(1.8)
Unknown	7	(0.9)	3	(0.4)	10	(0.6)
Missing	4	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.3)
Geographic Region for Randomization						
Western Europe/Israel/North America/Australia	201	(25.4)	202	(25.6)	403	(25.5)
Asia	263	(33.3)	262	(33.2)	525	(33.2)
Rest of the World	326	(41.3)	325	(41.2)	651	(41.2)

Fonte: Extraído de referência 1

Tabela 8: características clínicas das populações do estudo KEYNOTE-859

	Pembrolizumab + Chemotherapy		Chemotherapy		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Combination Chemotherapy for Randomization						
CAPOX	682	(86.3)	681	(86.3)	1,363	(86.3)
FP	108	(13.7)	108	(13.7)	216	(13.7)
PD-L1 Status for Randomization						
CPS \geq 1	619	(78.4)	616	(78.1)	1,235	(78.2)
CPS < 1	171	(21.6)	173	(21.9)	344	(21.8)
Baseline PD-L1 Status (CPS Cut Point: 1)						
CPS \geq 1	618	(78.2)	617	(78.2)	1,235	(78.2)
CPS < 1	172	(21.8)	172	(21.8)	344	(21.8)
Baseline PD-L1 Status (CPS Cut Point: 10)						
CPS \geq 10	279	(35.3)	272	(34.5)	551	(34.9)
CPS < 10	509	(64.4)	517	(65.5)	1,026	(65.0)
Missing	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
MSI Status						
MSI-High	38	(4.8)	33	(4.2)	71	(4.5)
non-MSI-High	580	(73.4)	602	(76.3)	1,182	(74.9)
Missing	172	(21.8)	154	(19.5)	326	(20.6)
ECOG Performance Scale						
0	281	(35.6)	301	(38.1)	582	(36.9)
1	509	(64.4)	488	(61.9)	997	(63.1)
Primary Location						
Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction	149	(18.9)	185	(23.4)	334	(21.2)
Adenocarcinoma of the stomach	640	(81.0)	603	(76.4)	1,243	(78.7)
Other	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Missing	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Overall Stage						
IIA	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
IIB	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.1)
IIIA	2	(0.3)	9	(1.1)	11	(0.7)
IIIB	11	(1.4)	10	(1.3)	21	(1.3)
IIIC	9	(1.1)	5	(0.6)	14	(0.9)
IV	767	(97.1)	762	(96.6)	1,529	(96.8)
Missing	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Disease Status						
Locally advanced	28	(3.5)	30	(3.8)	58	(3.7)
Metastatic	761	(96.3)	759	(96.2)	1,520	(96.3)
Missing	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Histological Subtype (Lauren classification)						
Diffuse	318	(40.3)	301	(38.1)	619	(39.2)
Intestinal	284	(35.9)	273	(34.6)	557	(35.3)
Indeterminate	186	(23.5)	215	(27.2)	401	(25.4)
Unknown	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Missing	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Number of Metastasis						
0-2	438	(55.4)	421	(53.4)	859	(54.4)
\geq 3	351	(44.4)	368	(46.6)	719	(45.5)
Missing	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Tumor Burden						
\geq Median	387	(49.0)	357	(45.2)	744	(47.1)
< Median	358	(45.3)	384	(48.7)	742	(47.0)

Fonte: Extraído de referência 1

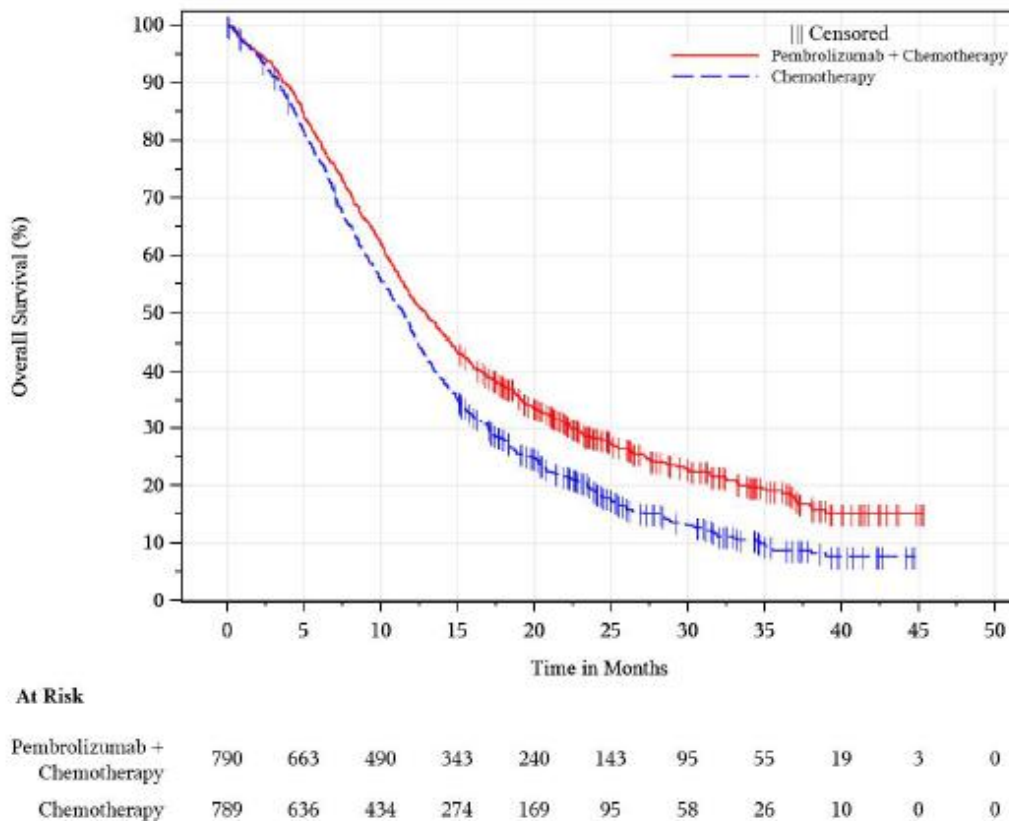
Eficácia

Sobrevivência global na população ITT

À data da segunda análise interina, na população ITT, tinham-se observado 1269 mortes (603 no grupo pembrolizumab e 666 no grupo controlo), das 1.358 mortes estimadas como necessárias. A mediana de sobrevivência global foi de 12,9 meses no grupo pembrolizumab (IC95% 11,9 a 14,0), e foi de 11,5 meses no grupo controlo (IC95% 10,6 a 12,1), uma diferença que atingiu o limiar de significância estatística (razão de riscos 0,78; IC95% 0,70 a 0,87; $p < 0,0001$; limiar de significância 0,008).

A taxa de sobrevivência global aos 30 meses foi de 22,8% (IC95% 19,6 a 26,1) no grupo pembrolizumab, e de 13,1% (IC95% 10,6 a 15,9) no grupo controlo. Estes dados podem ser observados na Figura 5.

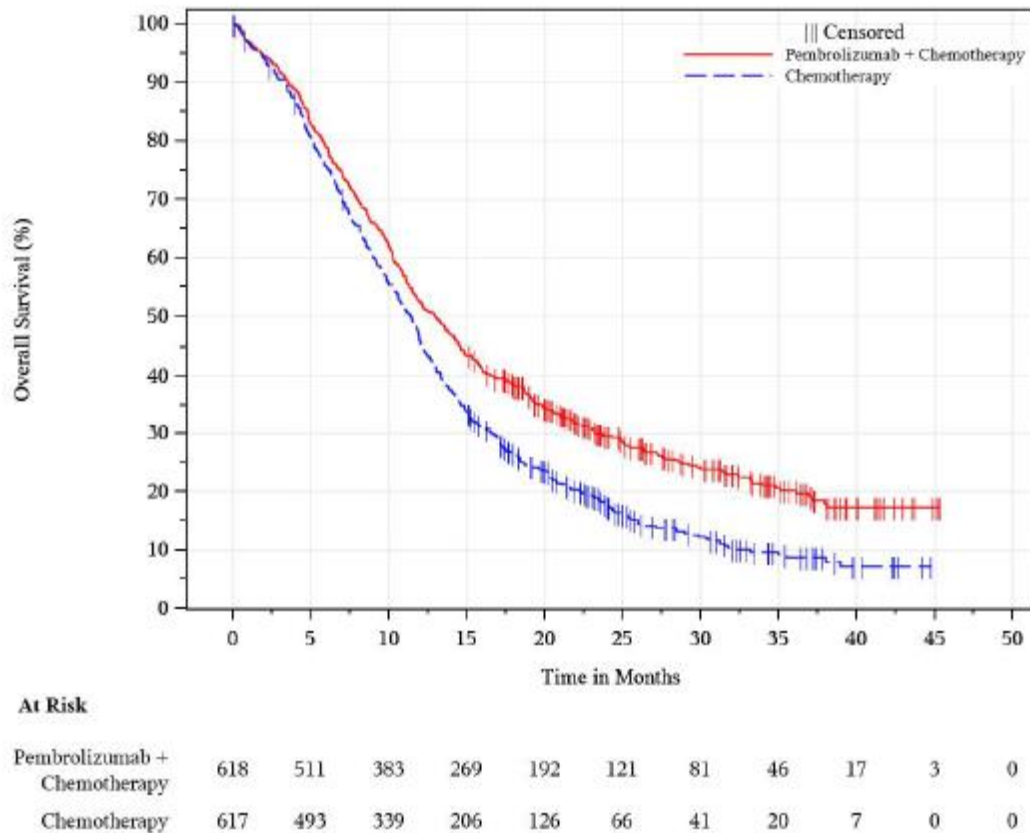
Figura 5: Sobrevivência global (estudo KEYNOTE-859)



Fonte: Extraído de referência 1

A sobrevivência global em sub-grupos pré-especificados é apresentada na Figura 6.

Figura 7: *Sobrevivência global na população com CPS≥1% (estudo KEYNOTE-859)*



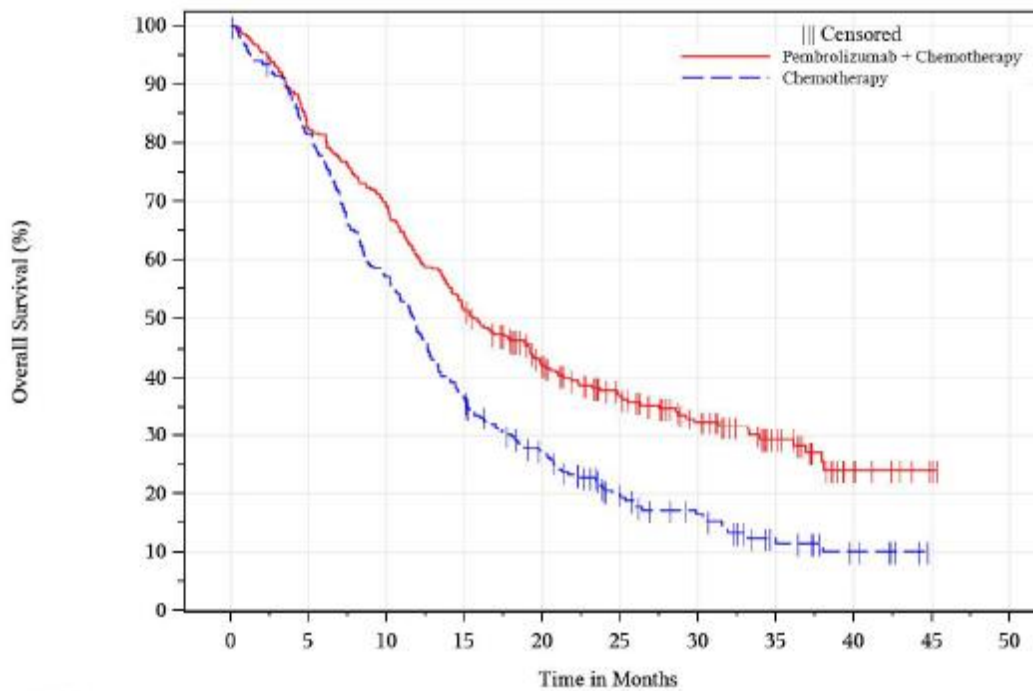
Fonte: Extraído de referência 1

Sobrevivência global na população com CPS≥10%

À data da análise interina de sobrevivência global, tinham-se observado 414 mortes (188 no grupo pembrolizumab e 226 no grupo controlo), das 463 mortes estimadas como necessárias. A mediana de sobrevivência global foi de 15,7 meses no grupo pembrolizumab (IC95% 13,8 a 19,3), e foi de 11,8 meses no grupo controlo (IC95% 10,3 a 12,7), uma diferença que atingiu o limiar de significância estatística (razão de riscos 0,65; IC95% 0,53 a 0,79; p<0,0001; limiar de significância 0,017).

A taxa de sobrevivência global aos 30 meses foi de 32,4% (IC95% 26,6 a 38,3) no grupo pembrolizumab, e de 16,5% (IC95% 12,0 a 21,6) no grupo controlo. Estes dados podem ser observados na Figura 8.

Figura 8: *Sobrevivência global na população com CPS≥10% (estudo KEYNOTE-859)*



At Risk

Pembrolizumab + Chemotherapy	279	230	193	143	104	76	52	30	10	2	0
Chemotherapy	272	220	154	99	67	37	26	12	6	0	0

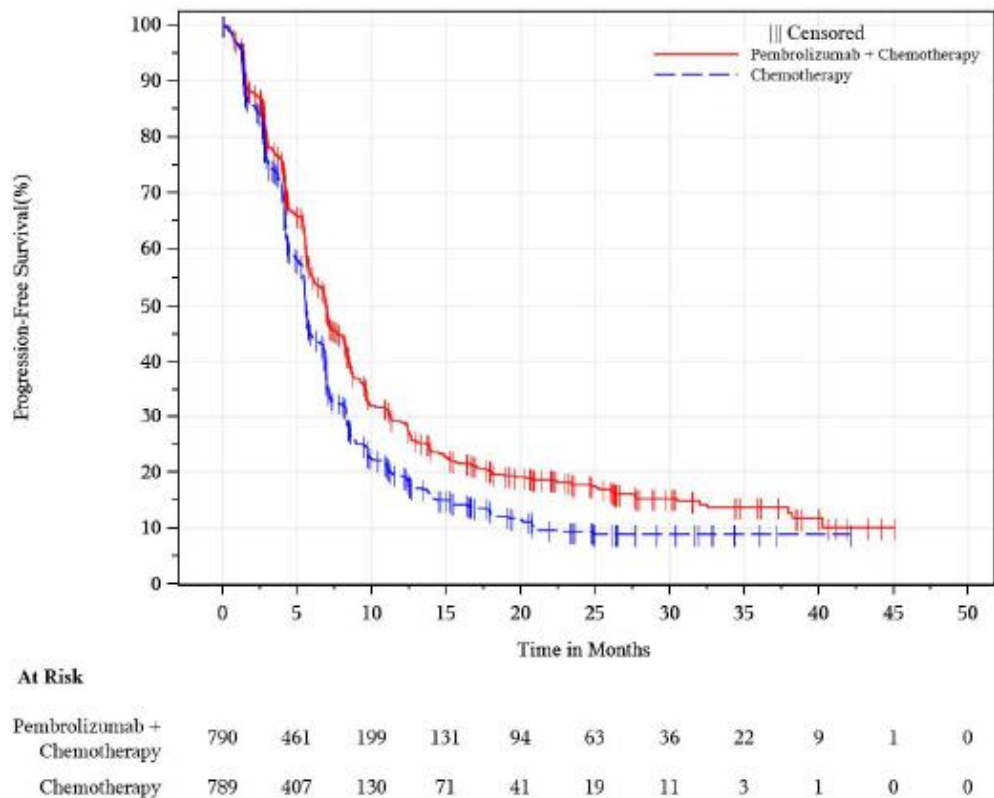
Fonte: Extraído de referência 1

Sobrevivência livre de progressão na população ITT

À data da análise interina, a mediana de sobrevivência livre de progressão avaliada por comissão independente foi de 6,9 meses (IC95% 6,3 a 7,2) no grupo pembrolizumab, e foi de 5,6 meses (IC95% 5,5 a 5,7) no grupo controlo, com uma razão de riscos de 0,76 (IC95% 0,67 a 0,85; $p < 0,0001$).

Estes dados podem ser observados na Figura 9.

Figura 9: *Sobrevivência livre de progressão* (estudo KEYNOTE-859)



Fonte: Extraído de referência 1

Taxa de resposta objetiva na população ITT

À data da análise interina, a taxa de resposta objetiva foi de 51,3% (IC95% 47,7 a 54,8) no grupo pembrolizumab, e de 42,0% (IC95% 38,5 a 45,5) no grupo controlo (diferença 9,3%; IC95% 4,4 a 14,1; $p= 0,00009$).

Qualidade de vida (EORTC-QLQC30)

A qualidade de vida foi uma medida de resultado exploratória, que foi avaliada pelo EORTC-QLQC30 e pelo EQ-5D-5L. A percentagem de questionários preenchidos foi de 65% na semana 18.

Não se observaram diferenças entre grupos de tratamento no estado de saúde global, avaliado pelo EORTC-QLQC30 e pelo EQ-5D-5L VAS.

Estes dados encontram-se nas Tabelas 9 e 10.

Tabela 9: *Qualidade de vida (EORTC-QLQC30)*

Treatment	Baseline		Week 18		Change from Baseline to Week 18		
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	LS Mean (95% CI) ^a	
Pembrolizumab + Chemotherapy	743	65.51 (20.74)	504	67.99 (19.57)	771	0.40 (-1.37, 2.18)	
Chemotherapy	749	66.48 (21.00)	506	67.37 (21.44)	771	-0.85 (-2.62, 0.93)	
Pairwise Comparison					Difference in LS Means ^a (95% CI)		p-Value ^a
Pembrolizumab + Chemotherapy vs. Chemotherapy					1.25 (-1.07, 3.58)		0.2896
^a Based on a cLDA model with the PRO scores as the response variable with covariates for treatment by study visit interaction and stratification factors (Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia, Asia and Rest of the World), PD-L1 status (CPS<1 vs. CPS>=1), and Chemotherapy regimen (FP or CAPOX)) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP. Western Europe includes France, Germany, Spain, Italy, United Kingdom, Ireland, Switzerland, Czech Republic, Denmark and Hungary, which is consistent with the 'Europe' region defined in the protocol for stratification. For baseline and Week 18, N is the number of participants in each treatment group with non-missing assessments at the specific time point; for change from baseline, N is the number of participants in the analysis population in each treatment group. Two-sided p-value is based on t test. Database Cutoff Date: 03OCT2022							

Fonte: Extraído de referência 1

Tabela 10: *Qualidade de vida (EQ-5D-5L VAS)*

Treatment	Baseline		Week 18		Change from Baseline to Week 18		
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	LS Mean (95% CI) ^a	
Pembrolizumab + Chemotherapy	748	75.16 (17.57)	504	76.13 (16.49)	771	-0.69 (-2.12, 0.73)	
Chemotherapy	750	74.95 (18.27)	506	74.86 (17.49)	771	-1.91 (-3.33, -0.49)	
Pairwise Comparison					Difference in LS Means ^a (95% CI)		p-Value ^a
Pembrolizumab + Chemotherapy vs. Chemotherapy					1.22 (-0.65, 3.08)		0.2000
^a Based on a cLDA model with the PRO scores as the response variable with covariates for treatment by study visit interaction and stratification factors (Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia, Asia and Rest of the World), PD-L1 status (CPS<1 vs. CPS>=1), and Chemotherapy regimen (FP or CAPOX)) with small strata collapsed as pre-specified in the sSAP. Western Europe includes France, Germany, Spain, Italy, United Kingdom, Ireland, Switzerland, Czech Republic, Denmark and Hungary, which is consistent with the 'Europe' region defined in the protocol for stratification. For baseline and Week 18, N is the number of participants in each treatment group with non-missing assessments at the specific time point; for change from baseline, N is the number of participants in the analysis population in each treatment group. Two-sided p-value is based on t test. Database Cutoff Date: 03OCT2022							

Fonte: Extraído de referência 1

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 776/785 doentes (98,9%) no grupo pembrolizumab, e em 771/787 doentes (98,0%) no grupo controlo.

Observaram-se eventos adversos graves em 355/785 doentes (45,2%) no grupo pembrolizumab, e em 316/787 doentes (40,2%) no grupo controlo.

Observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5 em 591/785 doentes (75,3%) no grupo pembrolizumab, e em 548/787 doentes (69,6%) no grupo controlo.

Keytruda (Pembrolizumab)

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 257/785 doentes (32,7%) no grupo pembrolizumab, e em 204/787 doentes (25,9%) no grupo controlo.

Observaram-se mortes por eventos adversos em 8/785 doentes (1,0%) no grupo pembrolizumab, e em 16/787 doentes (2,0%) no grupo controlo.

Os eventos adversos mais frequentes estão descritos na Tabela 11.

Tabela 11: Eventos adversos (estudo KEYNOTE-859)

	Pembrolizumab + Chemotherapy		Chemotherapy	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	785		787	
with one or more adverse events	776	(98.9)	771	(98.0)
with no adverse events	9	(1.1)	16	(2.0)
Nausea	364	(46.4)	364	(46.3)
Anaemia	329	(41.9)	286	(36.3)
Diarrhoea	280	(35.7)	254	(32.3)
Vomiting	264	(33.6)	210	(26.7)
Decreased appetite	231	(29.4)	225	(28.6)
Platelet count decreased	209	(26.6)	188	(23.9)
Neutrophil count decreased	198	(25.2)	175	(22.2)
Fatigue	197	(25.1)	194	(24.7)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	195	(24.8)	171	(21.7)
Aspartate aminotransferase increased	184	(23.4)	137	(17.4)
Constipation	170	(21.7)	165	(21.0)
Neuropathy peripheral	157	(20.0)	175	(22.2)
Weight decreased	157	(20.0)	146	(18.6)
Hypoalbuminaemia	147	(18.7)	106	(13.5)
Neutropenia	147	(18.7)	142	(18.0)
Peripheral sensory neuropathy	140	(17.8)	136	(17.3)
Abdominal pain	139	(17.7)	118	(15.0)
Alanine aminotransferase increased	132	(16.8)	96	(12.2)
Asthenia	129	(16.4)	124	(15.8)
Hypothyroidism	120	(15.3)	34	(4.3)
Hypokalaemia	117	(14.9)	87	(11.1)
Blood bilirubin increased	106	(13.5)	71	(9.0)
White blood cell count decreased	106	(13.5)	93	(11.8)
Thrombocytopenia	93	(11.8)	84	(10.7)
Pyrexia	89	(11.3)	59	(7.5)
Blood alkaline phosphatase increased	81	(10.3)	69	(8.8)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
A specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.
MedDRA V25.0 preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.
Database Cutoff Date: 03OCT2022

Fonte: Extraído de referência 1

KEYNOTE-811²

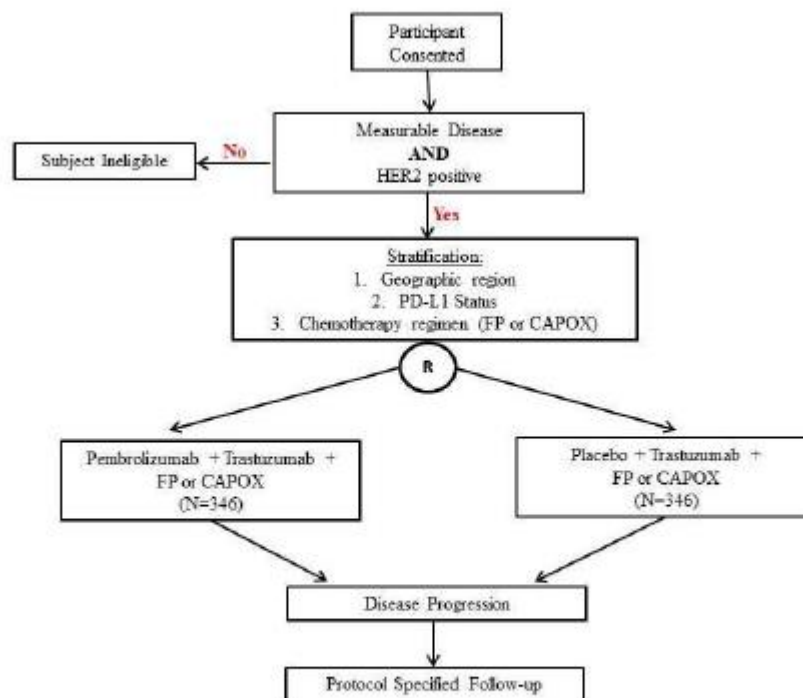
Desenho de estudo

O estudo KEYNOTE-811³ foi um estudo multicêntrico, de fase 3, realizado em 192 centros, de 20 países, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 698 doentes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica, localmente avançado irresssecável ou metastático, HER2-positivo, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem pembrolizumab em combinação com tratamento

padrão (n= 350), ou placebo e tratamento padrão (n= 348), em ciclos de 3 semanas até 35 ciclos, como tratamento de primeira linha, e avaliou a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão. O tratamento padrão incluiu trastuzumab em combinação com fluoropirimidina (FP) e oxaliplatina (n= 102), ou capecitabina e oxaliplatina [CAPOX] (n= 596).

O desenho do estudo KEYNOTE-811 está representado na Figura 10.

Figura 10: *Desenho do estudo KEYNOTE-811*



CAPOX = capecitabine/oxaliplatin; FP = cisplatin plus 5 fluorouracil; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; PD-L1 = programmed cell death ligand 1; R = randomization.

Fonte: Extraído de referência 2

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes adultos com o diagnóstico de adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica, localmente avançado irresssecável ou metastático, citológica ou histologicamente confirmado, que apresentavam tumor HER2-positivo, com doença mensurável pelo RECIST 1.1 avaliada pelo investigador, e um estado funcional ECOG de 0 ou 1. Para serem incluídos os doentes tinha de

existir uma amostra tumoral (de arquivo ou recentemente obtida), que fosse adequada para análise PD-L1 e biomarcador MSI.

Foram excluídos, os doentes com cancro gástrico escamoso ou indiferenciado, doentes submetidos a cirurgia major ou biópsia aberta nos 28 dias anteriores, que tivessem recebido radioterapia nos 14 dias anteriores, com metástases do sistema nervoso central e/ou meningite carcinomatosa, que tivessem recebido previamente tratamento sistémico para doença localmente avançada ou metastática, ou que tivessem recebido previamente tratamento anti-PD-1, anti-PD-L1, ou anti-PD-L2.

Aleatorização, alocação aos braços de tratamento, e ocultação

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1, para receberem pembrolizumab em combinação com tratamento padrão (n= 350), ou placebo e tratamento padrão (n= 348), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização.

A aleatorização foi estratificada por região geográfica (Europa/Israel/América do Norte/Austrália vs. Ásia vs. Resto do Mundo), expressão tumoral de PD-L1 (CPS<1 vs. ≥ 1), e tipo de quimioterapia (FP vs. CAPOX). O estudo foi realizado em dupla ocultação, pelo que promotor, doentes, investigadores e monitores não tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados.

Procedimentos

Após aleatorização, os doentes receberam pembrolizumab em combinação com tratamento padrão (n= 350), ou placebo e tratamento padrão (n= 348), em ciclos de 3 semanas até 35 ciclos, como tratamento de primeira linha. O tratamento padrão incluiu trastuzumab em combinação com fluoropirimidina (FP) e oxaliplatina (n= 102), ou trastuzumab em combinação com capecitabina e oxaliplatina [CAPOX] (n= 596).

As doses administradas são apresentadas na Tabela 12.

Tabela 12: *Tratamentos do estudo*

Arm Name	Arm Type	Intervention Name	Intervention Type	Dose Formulation	Unit Dose Strength(s) ²	Dosage Level(s)	Route of Administration	Regimen/ Treatment Period/ Vaccination Regimen	Use	IMP or NIMP/ AxMP	Sourcing
Pembrolizumab	Experimental	Pembrolizumab (MK-3475)	Biological/ Vaccine	Vial	25 mg/mL	200 mg	IV Infusion	Day 1 of each cycle (Q3W)	Test Product	IMP	Central
Placebo	Placebo Comparator	Placebo	Drug	Solution for Infusion	N/A	N/A	IV Infusion	Day 1 of each cycle (Q3W)	Placebo	IMP	Local
FP ^a	Experimental	Cisplatin ^b	Drug	Vial	1 mg/mL	80 mg/m ²	IV Infusion	Day 1 of each cycle (Q3W)	Background Treatment	NIMP/AxMP	Central or Local
FP ^a	Experimental	5-FU	Drug	Vial	25 mg/mL	800 mg/m ²	IV Infusion	Continuous on Days 1 to 5 of each cycle (Q3W) (120 hours, or per local standard)	Background Treatment	NIMP/AxMP	Central or Local
CAPOX ^d	Experimental	Oxaliplatin ^b	Drug	Vial	5 mg/mL	130 mg/m ²	IV Infusion	Day 1 of each cycle (Q3W) over 2 hours	Background Treatment	NIMP/AxMP	Central or Local
CAPOX ^d	Experimental	Capecitabine ^b	Drug	Tablet	150 mg or 500 mg	1000 mg/m ² BID	Oral	Days 1 to 14 of each cycle (Q3W)	Background Treatment	NIMP/AxMP	Central or Local
SOX (Japan Only)	Experimental	S1 ^b	Drug	Capsule	20 mg or 25 mg	40 mg (<1.25 m ² BSA) 50 mg BID (1.25 to <1.5 m ²) 60 mg (≥1.5 m ² BSA)	Oral	Days 1 to 14 of each cycle (Q3W) BID Days 1 to 14 of each cycle (Q3W).	Background Treatment	NIMP/AxMP	Local

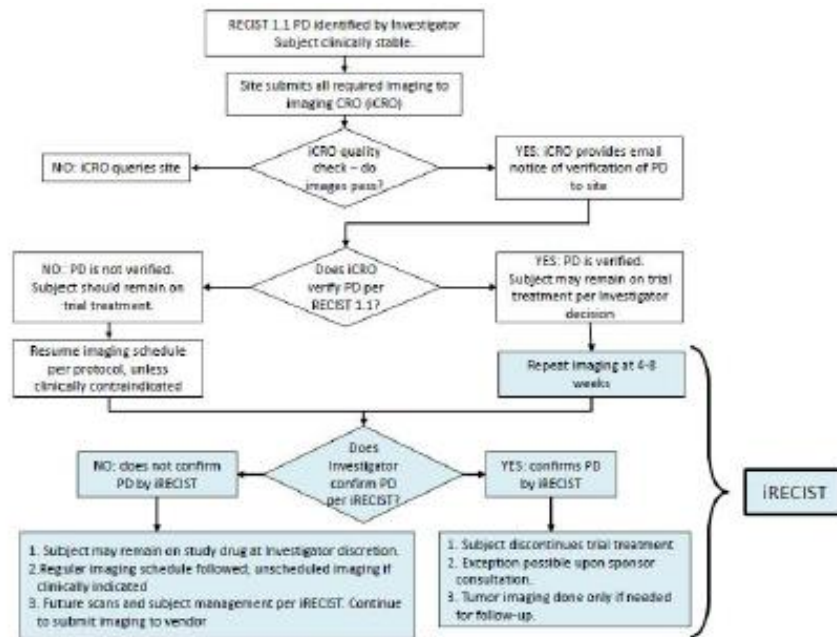
Arm Name	Arm Type	Intervention Name	Intervention Type	Dose Formulation	Unit Dose Strength(s) ²	Dosage Level(s)	Route of Administration	Regimen/ Treatment Period/ Vaccination Regimen	Use	IMP or NIMP/ AxMP	Sourcing
SOX (Japan Only)	Experimental	Oxaliplatin	Drug	Vial	5 mg/mL	130 mg/m ²	IV Infusion	Day 1 of each cycle (Q3W) over 2 hours	Background Treatment	NIMP/AxMP	Local
All Cohorts	Experimental	Trastuzumab ^b	Drug	Vial	60 mg Japan only) 150 mg 420 mg 440 mg 600 mg	8 mg/kg loading dose, 6 mg/kg maintenance	IV Infusion	Day 1 of each cycle (Q3W)	Background Treatment	NIMP/AxMP	Central or Local

Fonte: Extraído de referência 2

Todos os tratamentos foram administrados em ambulatório, pela seguinte ordem: 1. infusão de pembrolizumab ou placebo; 2. infusão de trastuzumab; 3- infusão de cisplatina ou oxaliplatina; 4. infusão de 5-FU ou capecitabina. Os doentes foram depois seguidos até à progressão da doença ou morte.

Os procedimentos realizados em caso de deteção de progressão da doença pelo investigador estão descritos na Figura 11.

Figura 11: *Procedimentos e tratamentos em doentes tratados com pembrolizumab após evidência radiológica de progressão da doença avaliada pelo investigador*



Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de resultado

As medidas de eficácia primárias foram a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão. A sobrevivência global foi definida como o tempo desde a aleatorização até à morte. Nos doentes sem documentação de morte, a sobrevivência global foi censurada à última data em que se sabia que o doente estava vivo. A sobrevivência livre de progressão foi definida pelo tempo desde a aleatorização até à data de progressão da doença documentada ou morte de qualquer causa, avaliada por comissão centralizada.

As medidas de eficácia secundárias principais foram a taxa de resposta objetiva, e a duração da resposta.

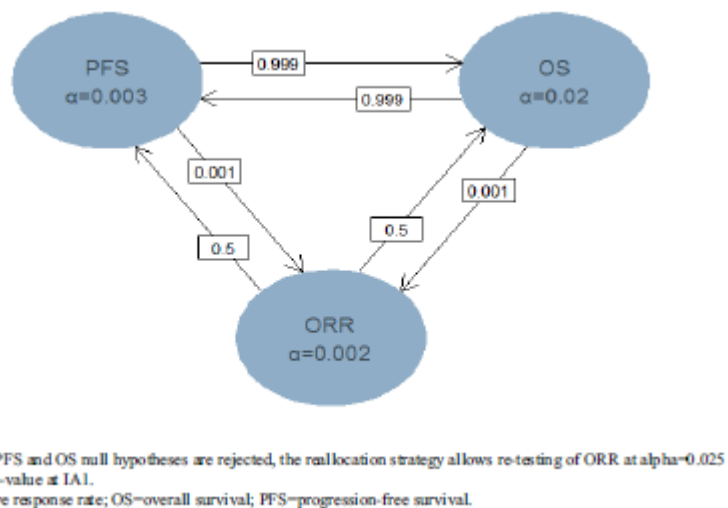
Análise estatística

Para todas as análises de eficácia primária 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.

Por protocolo, estavam previstas 3 análises interinas, e uma análise final. A primeira análise interina estava planeada ocorrer quando tivessem sido incluídos 260 participantes, com pelo menos 8,5 meses de seguimento, para avaliar a taxa de resposta global; a segunda análise interina estava planeada ocorrer quando se tivessem observado 542 eventos PFS, e 9 meses após o último doente ter sido incluído, estimando-se que pudesse ter lugar aos 37 meses de estudo, para avaliar sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão; a terceira análise interina estava planeada ocorrer pelo menos 18 meses após o último doente ser incluído, quando se tivessem observado 606 eventos PFS, sendo a análise final de sobrevivência livre de progressão; a análise final estava planeada ocorrer pelo menos 28 meses após o último doente ser incluído, quando se tivessem observado 551 mortes.

Para controlar o erro global de tipo I para 0,05, relacionado com as análises interinas, o nível de significância foi ajustado usando a função de consumo de alfa de LanDeMets, com os limiares de O'Brien-Fleming. O estudo foi controlado para multiplicidade, devido às múltiplas hipóteses, usando o método gráfico de Maurer e Bretz (Figura 12).

Figura 12: Estratégia para controlo de um erro de tipo 1 para medida de resultado primária, e medidas de resultado secundárias principais



Fonte: Extraído de referência 2

Inicialmente, foi alocado um alfa de 0,002 (unilateral) para testar a taxa de resposta global na primeira análise interina (IA1). Contudo, se o teste não atinge a significância estatística na IA1, o valor de p em IA1 pode ser comparado com um nível de alfa atualizado, se a hipótese nula para sobrevivência global

e sobrevivência livre de progressão forem rejeitadas numa data posterior. Para testar a sobrevivência livre de progressão (PFS), o alfa inicialmente alocado era de 0,003; se a hipótese nula para a taxa de resposta global (ORR) for rejeitada, metade do alfa inicialmente alocado a ORR (0,001) é realocado à PFS. Se a hipótese nula para sobrevivência global for rejeitada, o alfa inicialmente alocado para este teste (0,02) é realocado à PFS. Assim, a hipótese nula para a PFS pode ser testada a um alfa 0,003; a um alfa de 0,004 se a hipótese nula de ORR for rejeitada, mas não a hipótese nula de sobrevivência global; a um alfa de 0,023 se a hipótese nula de sobrevivência global, mas não a hipótese nula para ORR; ou a um alfa de 0,025 se as hipóteses nulas para ORR e sobrevivência global forem ambas rejeitadas. A hipótese nula para sobrevivência global é inicialmente testada a um alfa de 0,02, mas pode ser testada a um alfa de 0,023, se a hipótese nula PFS, mas não a hipótese nula ORR forem rejeitadas; a um alfa de 0,021 se a hipótese nula ORR, mas não a hipótese nula PFS for rejeitada; ou a um alfa de 0,025 se ambas as hipóteses nulas (ORR e PFS) forem rejeitadas. A Tabela 13 mostra os limiares de eficácia para as análises de sobrevivência global.

Tabela 13: Limiares de eficácia nas análises de sobrevivência global

Analysis	Value	$\alpha=0.02$	$\alpha=0.021$	$\alpha=0.023$	$\alpha=0.025$
IA 2: 73%* N: 692 Events: 401 Month: 37	Z	2.493	2.47	2.426	2.385
	p (1-sided) [§]	0.0063	0.0068	0.0076	0.0085
	HR at bound [¶]	0.7794	0.7815	0.7849	0.7881
	P(Cross) if HR=1 [†]	0.0063	0.0068	0.0076	0.0085
	P(Cross) if HR=0.75 [‡]	0.6513	0.6598	0.6757	0.6902
IA 3: 89%* N: 692 Events: 488 Month: 46	Z	2.272	2.252	2.213	2.178
	p (1-sided) [§]	0.0115	0.0122	0.0134	0.0147
	HR at bound [¶]	0.814	0.8158	0.8186	0.8212
	P(Cross) if HR=1 [†]	0.0134	0.0142	0.0157	0.0172
	P(Cross) if HR=0.75 [‡]	0.8263	0.8316	0.8413	0.85
Final N: 692 Events: 551 Month: 56	Z	2.152	2.133	2.097	2.064
	p (1-sided) [§]	0.0157	0.0165	0.018	0.0195
	HR at bound [¶]	0.8325	0.834	0.8366	0.8389
	P(Cross) if HR=1 [†]	0.02	0.021	0.023	0.025
	P(Cross) if HR=0.75 [‡]	0.9001	0.9035	0.9097	0.9151
* Percentage of expected number of events at final analysis [§] 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 cumulative probability of crossing a bound under the null hypothesis [‡] P(Cross if HR=0.75) is the cumulative probability of crossing a bound under the alternative hypothesis					

Fonte: Extraído de referência 2

Resultados

O estudo teve lugar em realizado em 192 centros, de 20 países, tendo-se iniciado a 5 de Outubro de 2018, e data de corte (segunda análise interina) de 25 de Maio de 2022.

Fluxo de doentes

O estudo incluiu 698 doentes, que foram alocados numa relação de 1:1, para receberem pembrolizumab em combinação com tratamento padrão (n= 350), ou placebo e tratamento padrão (n= 348). O tratamento padrão incluiu trastuzumab em combinação com fluoropirimidina (FP) e oxaliplatina (n= 102), ou capecitabina e oxaliplatina [CAPOX] (n= 596).

Dois doentes no grupo controlo não receberam a medicação de estudo. Do total, 257 doentes (73,4%) no grupo pembrolizumab, e 286 doentes (82,7%) no grupo controlo, descontinuaram a intervenção do estudo, a maioria por progressão da doença, ou eventos adversos.

Estes dados são apresentados na Tabela 14.

Tabela 14: Fluxo de doentes do estudo KEYNOTE-811

	Pembrolizumab + SOC		SOC	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	350		348	
Status for Study Medication of Treatment Phase				
Started	350		346	
Completed	24	(6.9)	17	(4.9)
Discontinued	257	(73.4)	286	(82.7)
Adverse Event	35	(10.0)	28	(8.1)
Associated with COVID-19	2	(0.6)	3	(0.9)
Clinical Progression	22	(6.3)	21	(6.1)
Complete Response	1	(0.3)	0	(0.0)
Non-Study Anti-Cancer Therapy	5	(1.4)	5	(1.4)
Physician Decision	4	(1.1)	4	(1.2)
Progressive Disease	177	(50.6)	217	(62.7)
Withdrawal By Subject	13	(3.7)	11	(3.2)
Participants Ongoing	69	(19.7)	43	(12.4)
Status for Trial				
Discontinued	202	(57.7)	214	(61.5)
Death	201	(57.4)	211	(60.6)
Associated with COVID-19	2	(0.6)	3	(0.9)
Withdrawal By Subject	1	(0.3)	3	(0.9)
Not Associated with COVID-19, No Further Information	0	(0.0)	1	(0.3)
Not Associated with COVID-19, Subsequently Died	1	(0.3)	2	(0.6)
Participants Ongoing	148	(42.3)	134	(38.5)

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

A idade média era de 61,0 anos, 43,1% tinha 65 anos ou mais, 19,2% eram do sexo feminino, 61,0% era de raça branca, e 34,4% de raça asiática, sem diferenças entre grupos de tratamento.

As características demográficas basais encontram-se na Tabela 15.

Do total, foram aleatorizados para CAPOX 85,4% dos doentes, e para FP mais oxaliplatina 14,6% dos doentes; apresentavam PD-L1 CPS \geq 1% 85,1% dos doentes, 1,1% dos doentes apresentava elevada instabilidade de microssatélites (MSI), e 58,2% um estado funcional ECOG de 1; apresentavam-se em estadio IV 97,7% dos doentes, 2,4% com doença localmente avançada, e 97,6% com doença metastática; 33,2% dos doentes apresentava adenocarcinoma da junção gastro-esofágica, e 66,8% dos doentes adenocarcinoma gástrico; sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

Estes dados são apresentados na Tabela 16.

Tabela 15: *Características demográficas das populações do estudo KEYNOTE-811*

	Pembrolizumab + SOC		SOC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	350		348		698	
Sex						
Male	284	(81.1)	280	(80.5)	564	(80.8)
Female	66	(18.9)	68	(19.5)	134	(19.2)
Age (Years)						
< 65	205	(58.6)	192	(55.2)	397	(56.9)
\geq 65	145	(41.4)	156	(44.8)	301	(43.1)
Mean	60.4		61.7		61.0	
SD	11.8		10.8		11.3	
Median	62.0		63.0		63.0	
Range	19 to 85		32 to 85		19 to 85	
Race						
American Indian Or Alaska Native	5	(1.4)	6	(1.7)	11	(1.6)
Asian	119	(34.0)	121	(34.8)	240	(34.4)
Black Or African American	2	(0.6)	2	(0.6)	4	(0.6)
Multiple	6	(1.7)	5	(1.4)	11	(1.6)
White	217	(62.0)	209	(60.1)	426	(61.0)
Missing	1	(0.3)	5	(1.4)	6	(0.9)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	38	(10.9)	45	(12.9)	83	(11.9)
Not Hispanic Or Latino	309	(88.3)	292	(83.9)	601	(86.1)
Not Reported	1	(0.3)	10	(2.9)	11	(1.6)
Unknown	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(0.4)
Geographic Region of Enrolling Site						
Western Europe/Israel/North America/Australia	113	(32.3)	111	(31.9)	224	(32.1)
Asia	118	(33.7)	119	(34.2)	237	(34.0)
Rest of the World	119	(34.0)	118	(33.9)	237	(34.0)

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 16: características clínicas das populações do estudo KEYNOTE-811

	Pembrolizumab + SOC		SOC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ECOG Performance Scale						
0	146	(41.7)	145	(41.7)	291	(41.7)
1	204	(58.3)	202	(58.0)	406	(58.2)
Missing	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Primary Location at Diagnosis						
Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction	110	(31.4)	122	(35.1)	232	(33.2)
Adenocarcinoma of the stomach	240	(68.6)	226	(64.9)	466	(66.8)
Current Disease Overall Stage						
IIb	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
IIIA	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(0.4)
IIIB	5	(1.4)	2	(0.6)	7	(1.0)
IIIC	2	(0.6)	3	(0.9)	5	(0.7)
IV	340	(97.1)	342	(98.3)	682	(97.7)
Disease Status						
Locally advanced	10	(2.9)	7	(2.0)	17	(2.4)
Metastatic	340	(97.1)	341	(98.0)	681	(97.6)
Number of Metastatic Sites						
0-2	182	(52.0)	200	(57.5)	382	(54.7)
>=3	168	(48.0)	148	(42.5)	316	(45.3)
Histological Subtype (Lauren classification)						
Diffuse	70	(20.0)	58	(16.7)	128	(18.3)
Intestinal	197	(56.3)	185	(53.2)	382	(54.7)
Indeterminate	83	(23.7)	105	(30.2)	188	(26.9)
Prior Gastrectomy/Esophagectomy						
Yes	51	(14.6)	64	(18.4)	115	(16.5)
No	299	(85.4)	284	(81.6)	583	(83.5)
PD-L1 Status (CPS>=1)						
Positive	298	(85.1)	296	(85.1)	594	(85.1)
Negative	52	(14.9)	52	(14.9)	104	(14.9)
Tumor Burden						
< Median	161	(46.0)	166	(47.7)	327	(46.8)
>= Median	172	(49.1)	170	(48.9)	342	(49.0)
Missing	17	(4.9)	12	(3.4)	29	(4.2)
HER2 Status						
IHC 1+	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
IHC 2+ ISH Equivocal	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
IHC 2+ ISH Negative	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
IHC 2+ ISH Positive	62	(17.7)	84	(24.1)	146	(20.9)
IHC 3+	286	(81.7)	261	(75.0)	547	(78.4)
MSI Status						
MSI High	6	(1.7)	2	(0.6)	8	(1.1)
non-MSI-High	326	(93.1)	329	(94.5)	655	(93.8)
Unknown	18	(5.1)	17	(4.9)	35	(5.0)
Chemotherapy Regimen						
CAPOX	297	(84.9)	299	(85.9)	596	(85.4)
FP	53	(15.1)	49	(14.1)	102	(14.6)
Western Europe includes Belgium, France, Germany, Spain, Italy, United Kingdom, Ireland, Latvia, Lithuania, which is consistent with the 'Europe' region defined in the protocol for stratification. Database Cutoff Date: 25MAY2022.						

Fonte: Extraído de referência 2

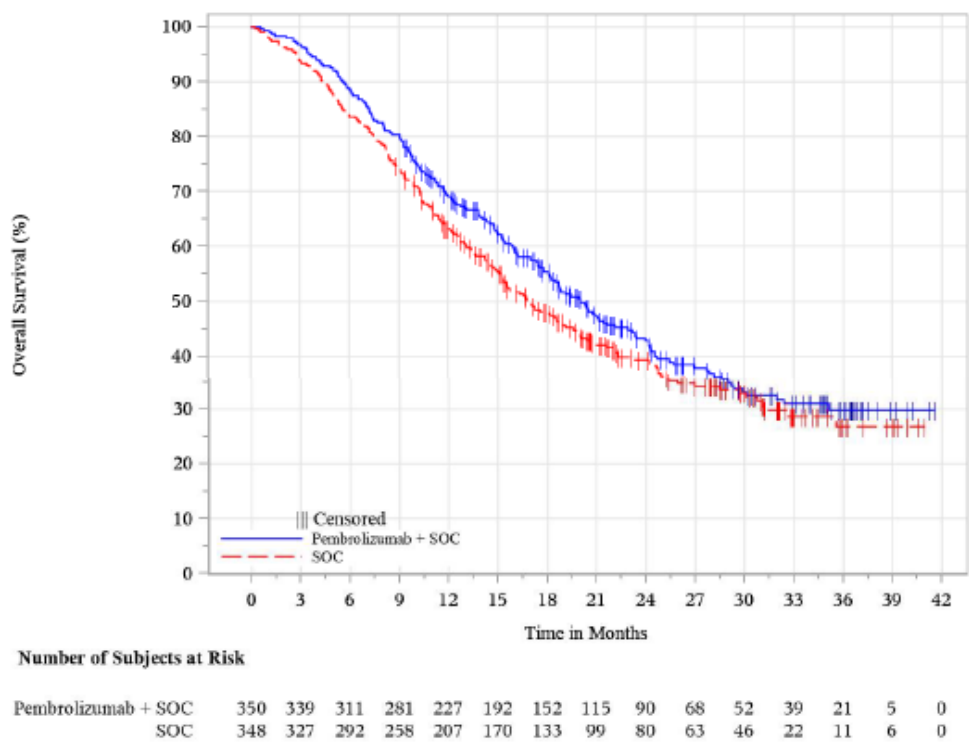
Eficácia

Sobrevivência global na população ITT

À data da segunda análise interina de sobrevivência global, tinham-se observado 415 mortes (202 no grupo pembrolizumab e 213 no grupo controlo), das 551 mortes estimadas como necessárias (maturidade 59,5%). A mediana de sobrevivência global foi de 20,0 meses no grupo pembrolizumab (IC95% 17,8 a 23,2), e foi de 16,9 meses no grupo controlo (IC95% 15,0 a 19,8), uma diferença que não atingiu o limiar de significância estatística (razão de riscos 0,87; IC95% 0,72 a 1,06; p= 0,0842). Na população com PD-L1 CPS \geq 1% (análise de subgrupos, não controlada para multiplicidade), observaram-se 415 mortes/698 doentes (razão de riscos 0,79; IC95% 0,64 a 0,98; p nominal= 0,0143).

A taxa de sobrevivência global aos 24 meses foi de 42,9% (IC95% 37,1 a 48,5) no grupo pembrolizumab, e de 39,3% (IC95% 33,7 a 44,8) no grupo controlo. Estes dados podem ser observados na Figura 13.

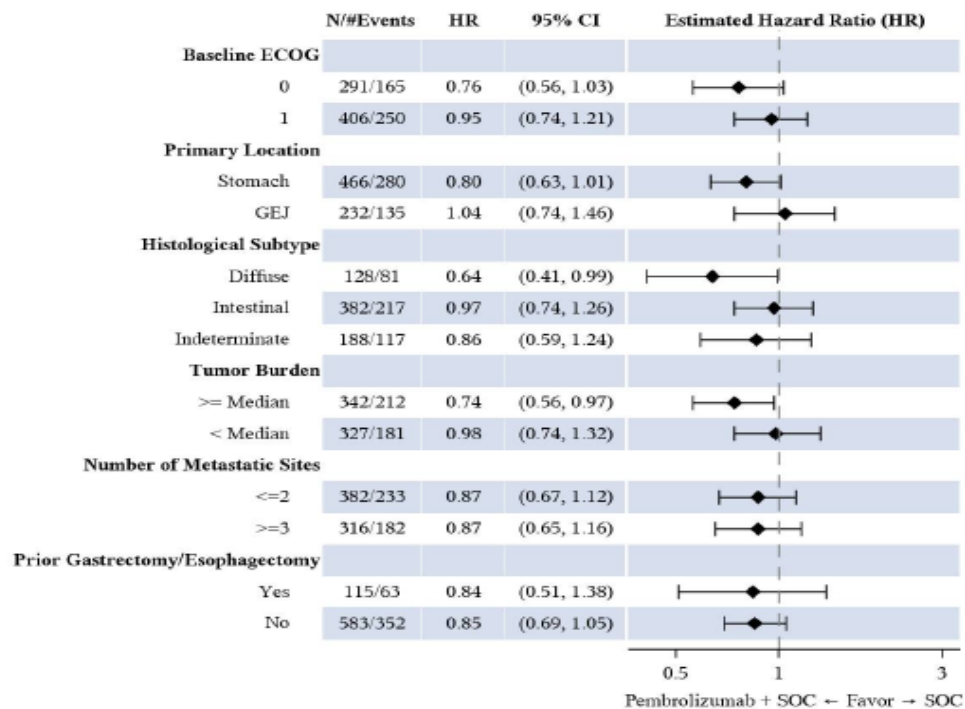
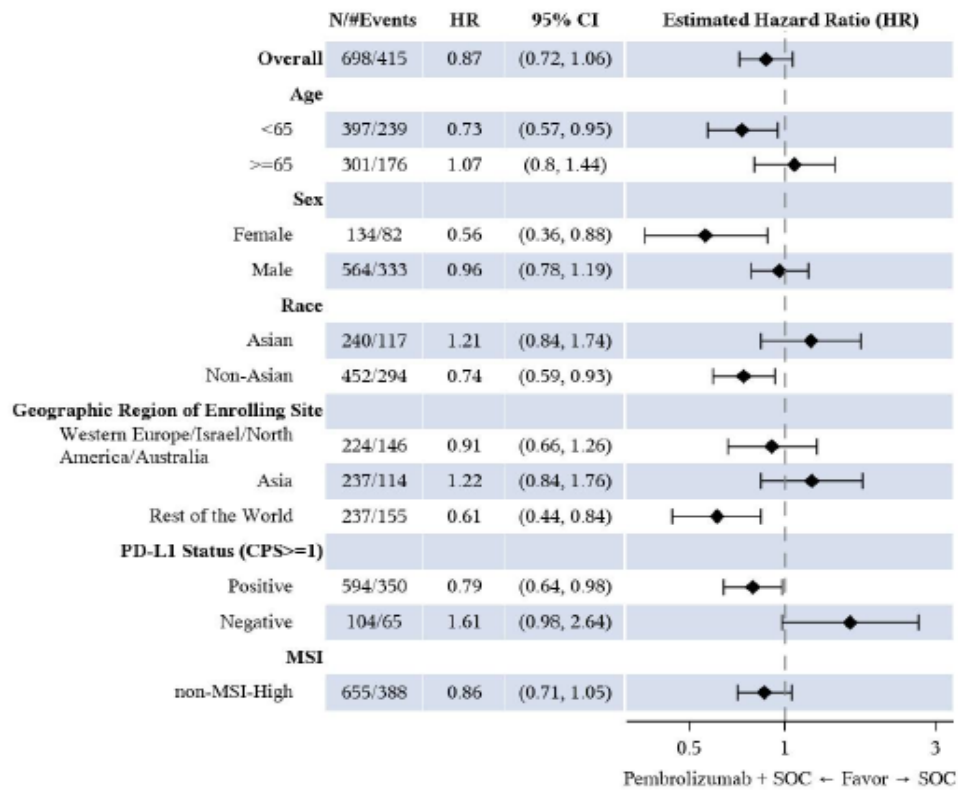
Figura 13: Sobrevivência global (estudo KEYNOTE-811)

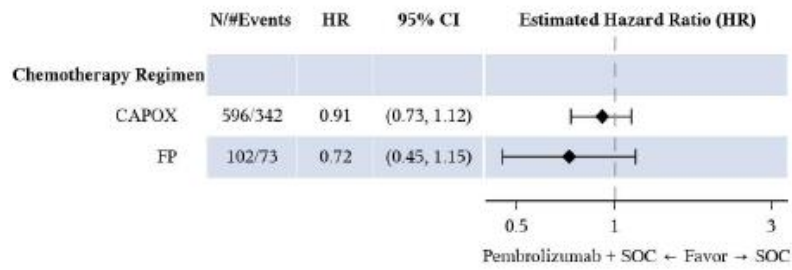


Fonte: Extraído de referência 2

A sobrevivência global em sub-grupos pré-especificados é apresentada na Figura 14.

Figura 14: Sobrevivência global por sub-grupos (estudo KEYNOTE-811)





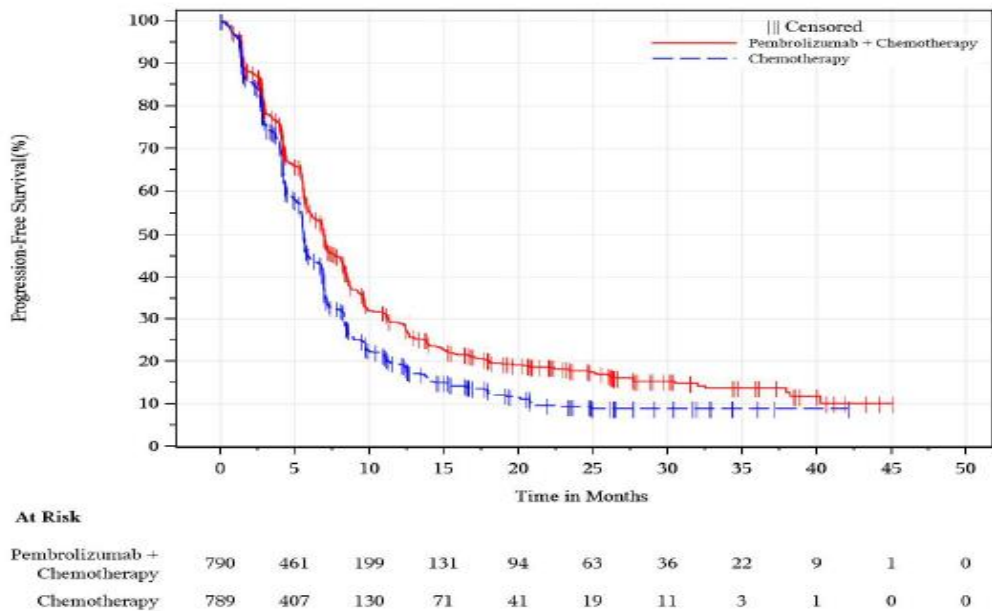
Fonte: Extraído de referência 2

Sobrevivência livre de progressão na população ITT

À data da segunda análise interina, a mediana de sobrevivência livre de progressão avaliada por comissão independente foi de 10,0 meses (IC95% 8,6 a 11,7) no grupo pembrolizumab, e foi de 8,1 meses (IC95% 7,0 a 8,5) no grupo controlo, com uma razão de riscos de 0,72 (IC95% 0,60 a 0,87; p=0,0002), tendo atingido o limiar de significância estatística.

Estes dados podem ser observados na Figura 15.

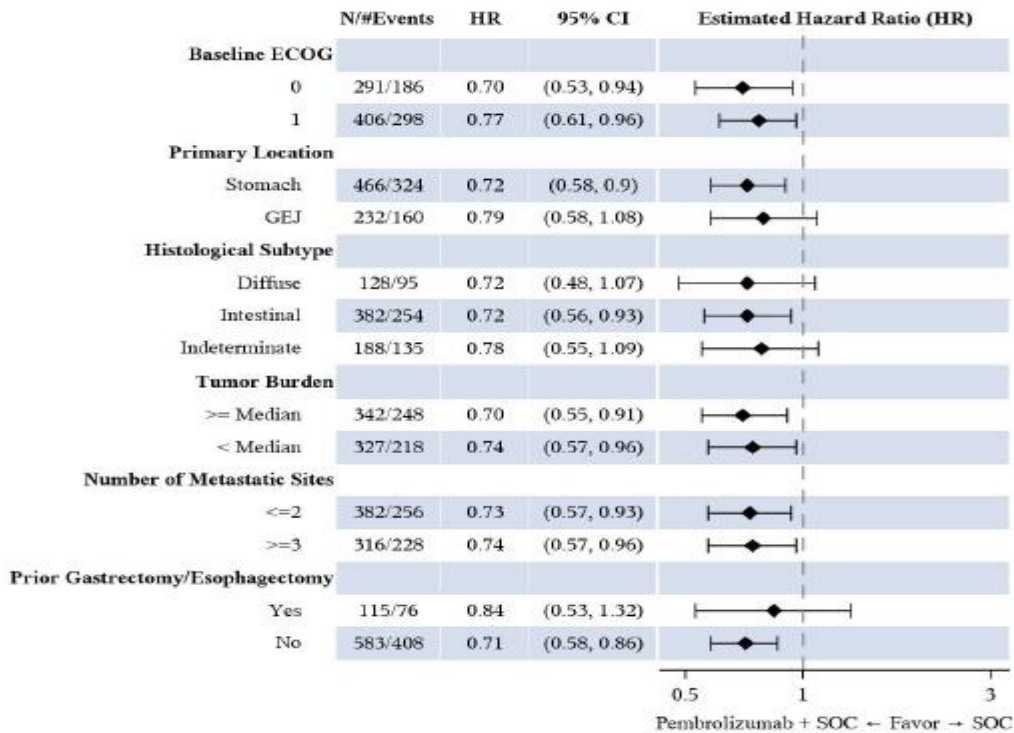
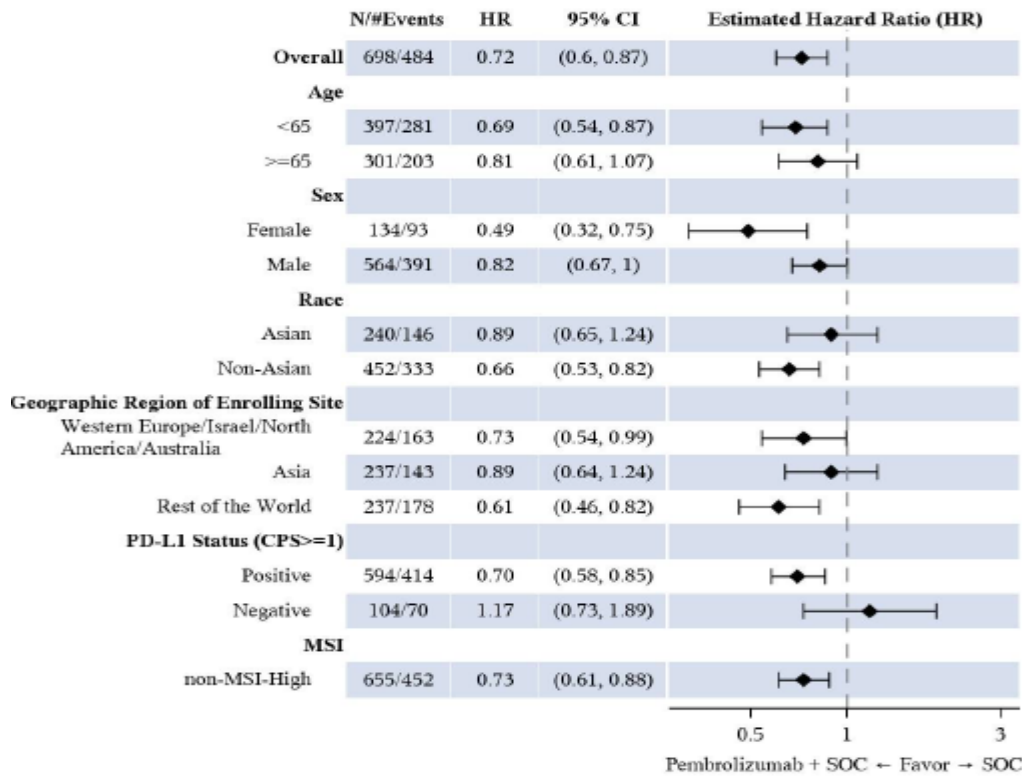
Figura 15: Sobrevivência livre de progressão (estudo KEYNOTE-811)

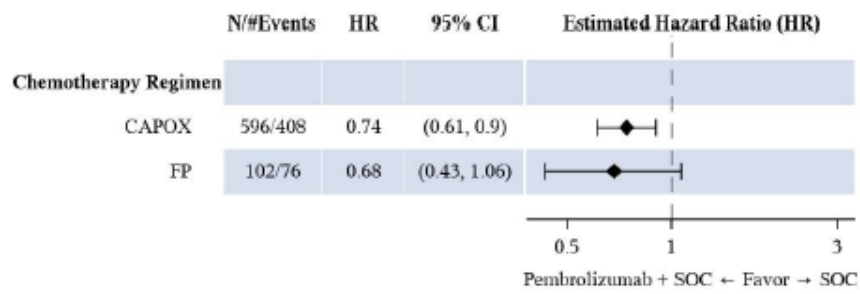


Fonte: Extraído de referência 2

A sobrevivência livre de progressão em subgrupos pré-especificados é apresentada na Figura 16.

Figura 16: Sobrevivência livre de progressão por subgrupos (estudo KEYNOTE-811)





Fonte: Extraído de referência 2

Taxa de resposta objetiva na população ITT

À data da primeira análise interina, a taxa de resposta objetiva foi de 74,4% (IC95% 66,2 a 81,6) no grupo pembrolizumab, e de 51,9% (IC95% 43,0 a 60,7) no grupo controlo (diferença 22,7%; IC95% 4,4 a 14,1; p unilaterial= 0,00006; limiar p unilaterial 0,002).

Qualidade de vida (EORTC-QLQC30)

A qualidade de vida foi uma medida de resultado exploratória, que foi avaliada pelo EORTC-QLQC30 e pelo EQ-5D-5L. Foi avaliada a diferença entre o basal e a semana 24.

Não se observaram diferenças entre grupos de tratamento no estado de saúde global, avaliado pelo EORTC-QLQC30 e pelo EQ-5D-5L VAS.

Estes dados encontram-se nas Tabelas 17 e 18.

Tabela 17: *Qualidade de vida (EORTC-QLQC30)*

Treatment	Baseline		Week 24		Change from Baseline to Week 24		
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	LS Mean (95% CI) [†]	
Pembrolizumab + SOC	320	68.91 (19.17)	231	70.67 (17.65)	344	1.18 (-1.12, 3.49)	
SOC	322	67.26 (20.59)	190	72.46 (17.25)	339	2.34 (-0.14, 4.82)	
Pairwise Comparison					Difference in LS Means [†] (95% CI)		p-Value [†]
Pembrolizumab + SOC vs. SOC					-1.16 (-4.23, 1.91)		0.4595
[†] Based on a cLDA model with the PRO scores as the response variable with covariates for treatment by study visit interaction and stratification factors (Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia, Asia and Rest of the World), PD-L1 status (positive vs. negative), and Chemotherapy regimen (FP or CAPOX)). Western Europe includes Belgium, France, Germany, Spain, Italy, United Kingdom, Ireland, Latvia, Lithuania, which is consistent with the 'Europe' region defined in the protocol for stratification. For baseline and Week 24, N is the number of participants in each treatment group with non-missing assessments at the specific time point; for change from baseline, N is the number of participants in the analysis population in each treatment group. Two-sided p-value is based on t test. Database Cutoff Date: 25MAY2022							

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 18: *Qualidade de vida (EQ-5D-5L VAS)*

Treatment	Baseline		Week 24		Change from Baseline to Week 24		
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	LS Mean (95% CI) [†]	
Pembrolizumab + SOC	324	76.33 (16.82)	232	78.66 (14.35)	344	0.95 (-0.87, 2.76)	
SOC	324	75.93 (18.61)	191	80.16 (14.40)	339	1.63 (-0.30, 3.56)	
Pairwise Comparison					Difference in LS Means [†] (95% CI)		p-Value [†]
Pembrolizumab + SOC vs. SOC					-0.69 (-3.06, 1.68)		0.5698
[†] Based on a cLDA model with the PRO scores as the response variable with covariates for treatment by study visit interaction and stratification factors (Geographic region (Western Europe/Israel/North America/Australia, Asia and Rest of the World), PD-L1 status (positive vs. negative), and Chemotherapy regimen (FP or CAPOX)). Western Europe includes Belgium, France, Germany, Spain, Italy, United Kingdom, Ireland, Latvia, Lithuania, which is consistent with the 'Europe' region defined in the protocol for stratification. For baseline and Week 24, N is the number of participants in each treatment group with non-missing assessments at the specific time point; for change from baseline, N is the number of participants in the analysis population in each treatment group. Two-sided p-value is based on t test. Database Cutoff Date: 25MAY2022							

Fonte: Extraído de referência 2

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 347/350 doentes (99,1%) no grupo pembrolizumab, e em 346/346 doentes (100%) no grupo controlo.

Observaram-se eventos adversos graves em 157/350 doentes (44,9%) no grupo pembrolizumab, e em 157/346 doentes (45,4%) no grupo controlo.

Observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5 em 248/350 doentes (70,9%) no grupo pembrolizumab, e em 225/346 doentes (65,0%) no grupo controlo.

Keytruda (Pembrolizumab)

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 142/350 doentes (40,6%) no grupo pembrolizumab, e em 126/346 doentes (36,4%) no grupo controlo.

Observaram-se mortes por eventos adversos em 4/350 doentes (1,1%) no grupo pembrolizumab, e em 3/346 doentes (0,9%) no grupo controlo.

Os eventos adversos mais frequentes estão descritos na Tabela 19.

Tabela 19: *Eventos adversos mais frequentes (estudo KEYNOTE-811)*

	Pembrolizumab + SOC		SOC	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	350		346	
with one or more adverse events	347	(99.1)	346	(100.0)
with no adverse events	3	(0.9)	0	(0.0)
Diarrhoea	183	(52.3)	160	(46.2)
Nausea	168	(48.0)	167	(48.3)
Anaemia	157	(44.9)	159	(46.0)
Vomiting	113	(32.3)	99	(28.6)
Decreased appetite	110	(31.4)	111	(32.1)
Neutrophil count decreased	96	(27.4)	85	(24.6)
Platelet count decreased	95	(27.1)	98	(28.3)
Aspartate aminotransferase increased	85	(24.3)	63	(18.2)
Peripheral sensory neuropathy	85	(24.3)	73	(21.1)
Fatigue	81	(23.1)	77	(22.3)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	79	(22.6)	77	(22.3)
Weight decreased	73	(20.9)	59	(17.1)
Neuropathy peripheral	65	(18.6)	65	(18.8)
Alanine aminotransferase increased	63	(18.0)	48	(13.9)
Constipation	59	(16.9)	68	(19.7)
Neutropenia	59	(16.9)	57	(16.5)
White blood cell count decreased	55	(15.7)	42	(12.1)
Hypokalaemia	54	(15.4)	41	(11.8)
Pyrexia	53	(15.1)	46	(13.3)
Hypoalbuminaemia	52	(14.9)	55	(15.9)
Blood bilirubin increased	50	(14.3)	34	(9.8)
Asthenia	47	(13.4)	66	(19.1)
Thrombocytopenia	43	(12.3)	47	(13.6)
Infusion related reaction	41	(11.7)	34	(9.8)
Abdominal pain	38	(10.9)	42	(12.1)
Stomatitis	38	(10.9)	31	(9.0)
Hypothyroidism	37	(10.6)	15	(4.3)
Pneumonia	37	(10.6)	15	(4.3)
Every participant is counted a single time for each applicable row and column.				
A specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.				
Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.				
MedDRA 25.0 preferred terms 'Neoplasm progression', 'Malignant neoplasm progression' and 'Disease progression' not related to the drug are excluded.				
Database Cutoff Date: 25MAY2022.				

Fonte: Extraído de referência 2

7. Qualidade da evidência submetida

O benefício adicional de pembrolizumab foi depois analisado para cada medida de resultado. A matriz de avaliação definiu duas subpopulações: 1- doentes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irressecável ou metastático HER2-negativo, cujos tumores expressam PD-L1 com CPS \geq 1, não previamente tratados, em que a intervenção é pembrolizumab em combinação com fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina, e o comparador é fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina; 2 – doentes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irressecável ou metastático HER2-positivo, cujos tumores expressam PD-L1 com CPS \geq 1, não previamente tratados, em que a intervenção é pembrolizumab em combinação com trastuzumab, fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina, e o comparador é trastuzumab, fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina.

Doentes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irressecável ou metastático HER2-negativo, cujos tumores expressam PD-L1 com CPS \geq 1, não previamente tratados (população 1)

Medida de resultado	Pontuação	Comparador	Benefício adicional
Sobrevivência global	9	Fluoropirimidina e oxaliplatina	Demonstrado
Sobrevivência livre de progressão	6	Fluoropirimidina e oxaliplatina	Demonstrado
Taxa de resposta	6	Fluoropirimidina e oxaliplatina	Demonstrado
Qualidade de vida	9	Fluoropirimidina e oxaliplatina	Não provado
Eventos adversos	6	Fluoropirimidina e oxaliplatina	Não provado
Eventos adversos graves	7	Fluoropirimidina e oxaliplatina	Não provado
Abandono da terapêutica por toxicidade	8	Fluoropirimidina e oxaliplatina	Não provado

Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Fluoropirimidina e oxaliplatina	Não provado
---	---	---------------------------------	-------------

Doentes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irrisecável ou metastático HER2-positivo, cujos tumores expressam PD-L1 com CPS \geq 1, não previamente tratados (população 2)

Medida de resultado	Pontuação	Comparador	Benefício adicional
Sobrevivência global	9	Trastuzumab em combinação com fluoropirimidina e oxaliplatina	Não provado
Sobrevivência livre de progressão	6	Trastuzumab em combinação com fluoropirimidina e oxaliplatina	Demonstrado
Taxa de resposta	6	Trastuzumab em combinação com fluoropirimidina e oxaliplatina	Demonstrado
Qualidade de vida	9	Trastuzumab em combinação com fluoropirimidina e oxaliplatina	Não provado
Eventos adversos	6	Trastuzumab em combinação com fluoropirimidina e oxaliplatina	Não provado
Eventos adversos graves	7	Trastuzumab em combinação com fluoropirimidina e oxaliplatina	Não provado
Abandono da terapêutica por toxicidade	8	Trastuzumab em combinação com fluoropirimidina e oxaliplatina	Não provado
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Trastuzumab em combinação com fluoropirimidina e oxaliplatina	Não provado

Teve-se em consideração as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A certeza da evidência foi classificada como baixa para a medida de resultado “qualidade de vida”, e como moderada para todas as outras medidas de resultado (Tabela 20).

Keytruda (Pembrolizumab)

A qualidade global da evidência na população HER2-negativa foi classificada como moderada. Qualidade moderada significa moderada certeza de resultados. Isto significa que estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito. O verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

A qualidade global da evidência na população HER2-positiva foi classificada como baixa por a recomendação sobre o benefício adicional de pembrolizumab se ter baseado numa medida sub-rogada (sobrevivência livre de progressão), por os dados de sobrevivência global serem ainda imaturos. 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 20: Avaliação da certeza de resultados

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de <i>outcome</i> incompletos	Reporte seletivo de <i>outcomes</i>	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Sobrevivência global	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	moderada	2
Sobrevivência livre de progressão	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	moderada	2
Taxa de resposta	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	moderada	2
Qualidade de vida	Sim	Sim	Sim	Não***	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	baixa	2
Eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	moderada	2
Eventos adversos graves	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	moderada	2
Abandono da terapêutica por toxicidade	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	moderada	2
Mortalidade relacionada com o medicamento	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	moderada	2

Nota: 'sim' significa ausência de problema no domínio respetivo

*Primeira análise interina de sobrevivência global/PFS. Os resultados podem estar sobrestimados

***A percentagem de questionários preenchidos foi de cerca de 65%

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de pembrolizumab “em combinação com fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina, com (HER2-positivo) ou sem (HER2-negativo) trastuzumab, para o tratamento em primeira linha de adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irressecável ou metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1 ”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de pembrolizumab em duas populações: 1- doentes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irressecável ou metastático HER2-negativo, cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1 , não previamente tratados, em que a intervenção era pembrolizumab em combinação com fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina, e o comparador era fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina; 2- doentes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irressecável ou metastático HER2-positivo, cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1 , não previamente tratados, em que a intervenção era pembrolizumab em combinação com trastuzumab, fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina, e o comparador era trastuzumab, fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina.

Para suportar o benefício adicional de pembrolizumab, o TAIM submeteu o *Clinical Study Report (CSR)* de dois estudos: KEYNOTE-859 para suportar o benefício adicional de pembrolizumab na subpopulação 1; e KEYNOTE 811 para suportar o benefício adicional na subpopulação 2.

O estudo KEYNOTE-859 foi um estudo multicêntrico, de fase 3, realizado em 215 centros, de 33 países, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 1.579 doentes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica, localmente avançado irressecável ou metastático, HER2-negativo, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem pembrolizumab em combinação com quimioterapia (n= 790), ou quimioterapia isoladamente (n= 789), em ciclos de 3 semanas até 35 ciclos, como tratamento de primeira linha, e avaliou a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão. A quimioterapia incluiu fluoropirimidina (FP) e oxaliplatina (n= 216), ou capecitabina e oxaliplatina [CAPOX] (n= 1.363). O estudo incluiu doentes adultos com o diagnóstico de adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica, localmente avançado irressecável ou metastático, citológica ou histologicamente confirmado, que apresentavam tumor HER2-negativo, com doença mensurável pelo RECIST 1.1 avaliada pelo investigador, e um estado funcional ECOG de 0 ou 1. Para os doentes serem incluídos tinha de existir uma amostra tumoral (de arquivo ou recentemente obtida), que fosse adequada para análise PD-L1 e biomarcador MSI. Foram excluídos, os doentes com cancro gástrico

escamoso ou indiferenciado, doentes submetidos a cirurgia major ou biópsia aberta nos 28 dias anteriores, com neuropatia periférica de grau superior a 1, que tivessem recebido previamente tratamento sistémico para doença localmente avançada ou metastática, ou que tivessem recebido previamente tratamento anti-PD-1, anti-PD-L1, ou anti-PD-L2. Esta população reflete a população portuguesa com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica avançado, HER2-negativo, sendo relevante para a presente avaliação. O TAIM implementou medidas de mitigação do risco de viés que foram adequadas: os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem pembrolizumab em combinação com quimioterapia (n= 790), ou quimioterapia (n= 789), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. A aleatorização foi estratificada por região geográfica (Europa/Israel/América do Norte/Austrália vs. Ásia vs. Resto do Mundo), expressão tumoral de PD-L1 (CPS<1 vs. ≥1), e tipo de quimioterapia (FP vs. CAPOX). O estudo foi realizado em dupla ocultação, pelo que promotor, doentes, investigadores e monitores não tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados. Após aleatorização, os doentes receberam pembrolizumab em combinação com quimioterapia (n= 790), ou quimioterapia (n= 789), em ciclos de 3 semanas até 35 ciclos, como tratamento de primeira linha. A quimioterapia incluiu fluoropirimidina (FP) e oxaliplatina, ou capecitabina e oxaliplatina (CAPOX). O estudo foi fortemente controlado para um erro de tipo I. Para controlar o erro global de tipo I para 0,05, relacionado com as análises interinas, o nível de significância foi ajustado usando a função de consumo de alfa de LanDeMets, com os limiares de O'Brien-Fleming. O estudo foi controlado para multiplicidade, devido às múltiplas hipóteses, usando o método gráfico de Maurer e Bretz. Inicialmente, foi alocado um alfa (unilateral) de 0,017 à hipótese 1 (H1- sobrevivência global, população CPS≥10), e um alfa de 0,008 à hipótese 3 (H3- sobrevivência global, população ITT). Como regra geral, os dados em falta não foram imputados. Foram aleatorizados para CAPOX 86,3% dos doentes, e para FP 13,7% dos doentes; apresentavam PD-L1 CPS ≥1% 78,2% dos doentes, 4,5% dos doentes apresentava elevada instabilidade de microssatélites (MSI), e 63,1% um estado funcional ECOG de 1; apresentavam-se em estadió IV 96,8% dos doentes, 3,7% com doença localmente avançada, e 96,3% com doença metastática; 21,2% dos doentes apresentava adenocarcinoma da junção gastroesofágica, e 78,7% dos doentes adenocarcinoma gástrico; sem diferenças entre grupos de tratamento. À data da segunda análise interina, na população ITT, tinham-se observado 1.269 mortes (603 no grupo pembrolizumab e 666 no grupo controlo), das 1.358 mortes estimadas como necessárias. A mediana de sobrevivência global era de 12,9 meses no grupo pembrolizumab (IC95% 11,9 a 14,0), e era de 11,5 meses no grupo controlo (IC95% 10,6 a 12,1), uma diferença de 1,4 meses, que atingiu o limiar de

significância estatística (razão de riscos 0,78; IC95% 0,70 a 0,87; $p < 0,0001$; limiar de significância 0,008). À data da segunda análise interina, na população com $\text{CPS} \geq 1\%$, tinham-se observado 990 mortes (464 no grupo pembrolizumab e 526 no grupo controlo), das 1.057 mortes estimadas como necessárias. A mediana de sobrevivência global foi de 13,0 meses no grupo pembrolizumab (IC95% 11,6 a 14,2), e foi de 11,4 meses no grupo controlo (IC95% 10,5 a 12,0), uma diferença de 1,6 meses, que atingiu o limiar de significância estatística (razão de riscos 0,74; IC95% 0,65 a 0,84; $p < 0,0001$; limiar de significância 0,017).

O estudo KEYNOTE-811 foi um estudo multicêntrico, de fase 3, realizado em 192 centros, de 20 países, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 698 doentes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica, localmente avançado irressecável ou metastático, HER2-positivo, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem pembrolizumab em combinação com tratamento padrão ($n = 350$), ou placebo em combinação com tratamento padrão ($n = 348$), em ciclos de 3 semanas, como tratamento de primeira linha, e avaliou a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão. O tratamento padrão incluiu trastuzumab em combinação com fluoropirimidina e oxaliplatina, ou capecitabina e oxaliplatina (CAPOX). O estudo incluiu doentes adultos com o diagnóstico de adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica, localmente avançado irressecável ou metastático, citológica ou histologicamente confirmado, que apresentavam tumor HER2-positivo, com doença mensurável pelo RECIST 1.1 avaliada pelo investigador, e um estado funcional ECOG de 0 ou 1. Para os doentes serem incluídos, tinha de existir uma amostra tumoral (de arquivo ou recentemente obtida), que fosse adequada para análise PD-L1 e biomarcador MSI. Foram excluídos, os doentes com cancro gástrico escamoso ou indiferenciado, doentes submetidos a cirurgia major ou biópsia aberta nos 28 dias anteriores, que tivessem recebido radioterapia nos 14 dias anteriores, com metástases do sistema nervoso central e/ou meningite carcinomatosa, que tivessem recebido previamente tratamento sistémico para doença localmente avançada ou metastática, ou que tivessem recebido previamente tratamento anti-PD-1, anti-PD-L1, ou anti-PD-L2. O TAIM implementou medidas adequadas de mitigação do risco de viés: os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1, para receberem pembrolizumab em combinação com tratamento padrão ($n = 350$), ou placebo em combinação com tratamento padrão ($n = 348$), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. A aleatorização foi estratificada por região geográfica (Europa/Israel/América do Norte/Austrália vs. Ásia vs. Resto do Mundo), expressão tumoral de PD-L1 ($\text{CPS} < 1$ vs. ≥ 1), e tipo de quimioterapia (FP vs. CAPOX). O estudo foi realizado em dupla ocultação, pelo que promotor, doentes, investigadores e monitores não tinham conhecimento do braço

a que os doentes estavam alocados. Após aleatorização, os doentes receberam pembrolizumab em combinação com tratamento padrão (n= 350), ou placebo e tratamento padrão (n= 348), em ciclos de 3 semanas, como tratamento de primeira linha. O tratamento padrão incluiu trastuzumab em combinação com fluoropirimidina e oxaliplatina, ou trastuzumab em combinação com capecitabina e oxaliplatina (CAPOX). Por protocolo, estavam previstas 3 análises interinas, e uma análise final. A primeira análise interina estava planeada ocorrer quando tivessem sido incluídos 260 participantes, com pelo menos 8,5 meses de seguimento, para avaliar a taxa de resposta global; a segunda análise interina estava planeada ocorrer quando se tivessem observado 542 eventos PFS, e 9 meses após o último doente ter sido incluindo, estimando-se que pudesse ter lugar aos 37 meses de estudo, para avaliar sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão; a terceira análise interina estava planeada ocorrer pelo menos 18 meses após o último doente ser incluído, quando se tivessem observado 606 eventos PFS, sendo a análise final de sobrevivência livre de progressão; a análise final estava planeada ocorrer pelo menos 28 meses após o último doente ser incluído, quando se tivessem observado 551 mortes. O estudo foi fortemente controlado para um erro de tipo I: para controlar o erro global de tipo I para 0,05, relacionado com as análises interinas, o nível de significância foi ajustado usando a função de consumo de alfa de LanDeMets, com os limiares de O'Brien-Fleming. O estudo foi controlado para multiplicidade, devido às múltiplas hipóteses, usando o método gráfico de Maurer e Bretz. Do total, foram aleatorizados para CAPOX 85,4% dos doentes, e para FP mais oxaliplatina 14,6% dos doentes; apresentavam PD-L1 CPS $\geq 1\%$ 85,1% dos doentes, 1,1% dos doentes apresentava elevada instabilidade de microssatélites (MSI), e 58,2% um estado funcional ECOG de 1; apresentavam-se em estadio IV 97,7% dos doentes, 2,4% com doença localmente avançada, e 97,6% com doença metastática; 33,2% dos doentes apresentava adenocarcinoma da junção gastro-esofágica, e 66,8% dos doentes adenocarcinoma gástrico; sem diferenças significativas entre grupos de tratamento. Esta população reflete a população portuguesa com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica avançado, HER2-positivo, sendo relevante para a presente avaliação. À data da segunda análise interina, tinham-se observado 415 mortes (202 no grupo pembrolizumab e 213 no grupo controlo), das 551 mortes estimadas como necessárias (maturidade 59,5%). A mediana de sobrevivência global era de 20,0 meses no grupo pembrolizumab (IC95% 17,8 a 23,2), e era de 16,9 meses no grupo controlo (IC95% 15,0 a 19,8), uma diferença que não atingiu o limiar de significância estatística (razão de riscos 0,87; IC95% 0,72 a 1,06; $p= 0,0842$). Na população com PD-L1 CPS $\geq 1\%$ (análise de subgrupos, não controlada para multiplicidade), observaram-se 415 mortes/698 doentes (razão de riscos 0,79; IC95% 0,64 a 0,98; p nominal= 0,0143).

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de pembrolizumab “em combinação com fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina, com (HER2-positivo) ou sem (HER2-negativo) trastuzumab, para o tratamento em primeira linha de adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irressecável ou metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1 ”.

Concluiu-se que:

– Na população de doentes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irressecável ou metastático HER2-negativo, cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1 , não previamente tratados, existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável, de pembrolizumab em combinação com fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina, em relação a fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina isoladamente. É recomendado que o regime de pembrolizumab seja financiado, mas esta recomendação está condicionada a uma avaliação favorável de custo-efetividade.

– Na população de doentes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irressecável ou metastático HER2-positivo, cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1 , não previamente tratados, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de pembrolizumab em combinação com trastuzumab mais fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina, em relação a trastuzumab mais fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina isoladamente. É recomendado que o regime de pembrolizumab seja financiado, mas esta recomendação está condicionada a uma avaliação favorável de custo-efetividade.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

– Um estudo multicêntrico (KEYNOTE-859), de fase 3, realizado em 215 centros, de 33 países, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 1.579 doentes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica, localmente avançado irressecável ou metastático, HER2-negativo, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem pembrolizumab em combinação com quimioterapia (n= 790), ou quimioterapia isoladamente (n= 789), em ciclos de 3 semanas até 35 ciclos (a quimioterapia incluiu fluoropirimidina e oxaliplatina ou capecitabina e oxaliplatina [CAPOX]), como tratamento de primeira linha, e avaliou a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão, mostrou benefício

adicional em relação a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, e taxa de resposta objetiva. À data da segunda análise interina, na população ITT, tinham-se observado 1.269 mortes (603 no grupo pembrolizumab e 666 no grupo controlo), das 1.358 mortes estimadas como necessárias. A mediana de sobrevivência global era de 12,9 meses no grupo pembrolizumab (IC95% 11,9 a 14,0), e era de 11,5 meses no grupo controlo (IC95% 10,6 a 12,1), uma diferença de 1,4 meses, que atingiu o limiar de significância estatística (razão de riscos 0,78; IC95% 0,70 a 0,87; $p < 0,0001$; limiar de significância 0,008). À data da segunda análise interina, na população com CPS \geq 1%, tinham-se observado 990 mortes (464 no grupo pembrolizumab e 526 no grupo controlo), das 1.057 mortes estimadas como necessárias. A mediana de sobrevivência global foi de 13,0 meses no grupo pembrolizumab (IC95% 11,6 a 14,2), e foi de 11,4 meses no grupo controlo (IC95% 10,5 a 12,0), uma diferença de 1,6 meses, que atingiu o limiar de significância estatística (razão de riscos 0,74; IC95% 0,65 a 0,84; $p < 0,0001$; limiar de significância 0,017).

– Um estudo multicêntrico (KEYNOTE-811), de fase 3, realizado em 192 centros, de 20 países, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 698 doentes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica, localmente avançado irressecável ou metastático, HER2-positivo, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem pembrolizumab em combinação com tratamento padrão (n= 350), ou placebo em combinação com tratamento padrão (n= 348), em ciclos de 3 semanas (o tratamento padrão incluiu trastuzumab em combinação com fluoropirimidina e oxaliplatina, ou capecitabina e oxaliplatina [CAPOX]), como tratamento de primeira linha, e avaliou a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão, não mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência global, tendo mostrado benefício adicional em relação a sobrevivência livre de progressão, e taxa de resposta objetiva. À data da segunda análise interina, a mediana de sobrevivência global era de 20,0 meses no grupo pembrolizumab (IC95% 17,8 a 23,2), e era de 16,9 meses no grupo controlo (IC95% 15,0 a 19,8), uma diferença que não atingiu o limiar de significância estatística (razão de riscos 0,87; IC95% 0,72 a 1,06; $p = 0,0842$). Na população com PD-L1 CPS \geq 1% (análise de subgrupos, não controlada para multiplicidade), observaram-se 415 mortes/698 doentes (razão de riscos 0,79; IC95% 0,64 a 0,98; p nominal= 0,0143). À data da segunda análise interina, a mediana de sobrevivência livre de progressão avaliada por comissão independente foi de 10,0 meses (IC95% 8,6 a 11,7) no grupo pembrolizumab, e foi de 8,1 meses (IC95% 7,0 a 8,5) no grupo controlo, com uma razão de riscos de 0,72 (IC95% 0,60 a 0,87; $p = 0,0002$), tendo atingido o limiar de significância estatística.

10. Avaliação económica

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Keytruda (pembrolizumab), e com base nos resultados de custo-efetividade incremental e na análise do impacto orçamental para avaliar os respetivos custos face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

Foi analisado o benefício adicional de pembrolizumab “em combinação com fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina, com (HER2-positivo) ou sem (HER2-negativo) trastuzumab, para o tratamento em primeira linha de adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado irressecável ou metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1 ”. Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável de pembrolizumab face aos comparadores fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina identificados para a população 1 (HER2-negativo) e trastuzumab mais fluoropirimidina e quimioterapia contendo platina identificados para a população 2 (HER2-positivo). No entanto, reconhece-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual nesta subpopulação, face aos comparadores identificados na matriz de avaliação inicial.

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

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. Clinical Study Report. KEYNOTE-859. A phase 3, randomized, double-blind clinical study of pembrolizumab (MK-3475) plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment in participants with HER2 negative, previously untreated, unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. 29 January 2023
2. Clinical Study Report. KEYNOTE-811. A phase III, randomized, double-blind trial comparing trastuzumab plus chemotherapy and pembrolizumab with trastuzumab plus chemotherapy and placebo as first-line treatment in participants with HER2 positive, advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. 14 December 2022