

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

KEYTRUDA (PEMBROLIZUMAB)

Pembrolizumab em combinação com gemcitabina e cisplatina, para o tratamento de adultos com carcinoma das vias biliares localmente avançado irressecável ou metastático, não previamente tratados

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

11/10/2024

Keytruda (Pembrolizumab)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 23/09/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Pembrolizumab

Nome do medicamento: Keytruda

Apresentações: Keytruda – 1 unidades, Concentrado para solução para perfusão, 25 mg/ml, registo n.º 5691472

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

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Keytruda em combinação com gemcitabina e cisplatina, para o tratamento em primeira linha de carcinoma das vias biliares localmente avançado irresssecável ou metastático em adultos.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Keytruda (Pembrolizumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento em combinação com gemcitabina e cisplatina, para o tratamento em primeira linha de carcinoma das vias biliares localmente avançado irresssecável ou metastático em adultos.

Face ao comparador cisplatina + gemcitabina, pembrolizumab em combinação com gemcitabina e cisplatina foi indicativo de valor terapêutico acrescentado menor em comparação com gemcitabina e cisplatina isoladamente.

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

Os colangiocarcinomas (CCA) são um grupo de neoplasias que se originam nas vias biliares e são classificados em intrahepáticos (iCCA), perihilar (pCCA) e distal (dCCA) de acordo com a localização anatómica. Representam menos de 1% de todas as neoplasias e 10-15% de todos os tumores primários do fígado.

Na Europa, a incidência de colangiocarcinoma é baixa (0,3-3,5/100 000), mas de tendência crescente e associada a elevada mortalidade.

Esta evolução parece ser explicada pela melhoria nas técnicas diagnósticas e aumento de prevalência de patologias reconhecidas como fator de risco para o desenvolvimento da neoplasia: doença hepática crónica, obesidade, diabetes, litíase biliar.

Apresenta um pico de incidência na 7ª década de vida, com predomínio nos homens. O diagnóstico é geralmente tardio, em fase avançada de doença. Quando surgem os sintomas, estes caracterizam-se sobretudo por perda ponderal, icterícia, náuseas e febre.

Em Portugal, segundo dados do Instituto Nacional de Estatística, os tumores malignos do fígado e vias biliares intra-hepáticas, foram responsáveis por 1261 óbitos em 2019, correspondendo a uma tendência crescente comparativamente a anos anteriores.

Os colangiocarcinomas são caracterizados por microambiente heterogéneo e complexo, o que levanta a possibilidade de estudo de utilização de terapêuticas alvo, nomeadamente imunoterapia.

A única terapêutica com intenção potencialmente curativa é a cirurgia. Todavia, na maioria dos casos o diagnóstico é tardio, com doença avançada sem hipótese de ressecção cirúrgica radical. Nesses casos, quando a cirurgia não é uma opção, as alternativas disponíveis são quimioterapia, radioterapia, radioembolização e colocação de *stent*. Estudos randomizados demonstraram que a quimioterapia melhora a sobrevivência em doentes com doença avançada, comparativamente a melhores cuidados de suporte.

Relativamente a factores de prognóstico, o mais determinante é a *performance status* (PS), com o pior prognóstico associado a $PS \geq 2$. O desafio do tratamento é também influenciado, não só pela localização do tumor, mas também pela disfunção hepática existente.

A evolução da doença associa-se a características específicas incapacitantes, com impacto no doente, nos cuidadores e nos recursos que se torna necessário mobilizar.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A ressecção tumoral é a única cura potencial para o colangiocarcinoma.

O tratamento para os doentes com doença localmente avançada e inoperável é a quimioterapia, sendo o esquema estabelecido como *standard of care*, a combinação de cisplatina e gemcitabina. Se existir contraindicação por compromisso renal, a cisplatina pode ser substituída por oxaliplatina. Outros agentes possíveis são: capecitabina, 5 - fluorouracilo e oxaliplatina.

Em doentes com pior *performance status* a gemcitabina em monoterapia é uma opção de tratamento.

O pembrolizumab é um anticorpo monoclonal que bloqueia o recetor de PD-1, bloqueando a interação da proteína PD-L1 (produzida em alguns tipos de células tumorais) com o recetor PD-1. Aumenta assim as respostas imunes anti-tumorais e a capacidade do sistema imunitário combater células tumorais.

Como alternativa, existe o durvalumab, também um anticorpo monoclonal, que bloqueia seletivamente a interação de PD-L1 com PD-1 e CD80 (B7.1). O bloqueio seletivo das interações PD- L1 / PD-1 e PD-L1 / CD80 aumenta as respostas imunes anti-tumorais e aumentam a activação das células T.

Adequação das apresentações à posologia¹

Não aplicável.

Horizonte temporal¹

O medicamento Keytruda (Pembrolizumab) em combinação com gemcitabina e cisplatina, no tratamento de adultos com carcinoma das vias biliares localmente avançado irresssecável ou metastático não previamente tratados foi estudado até 24 meses no único ensaio clínico disponível (Keynote-966) com a comparação directa entre pembrolizumab versus placebo. A evidência após este período é incerta devido à falta de dados a longo prazo.

Os estudos clínicos realizados até à data apresentam uma duração limitada, quando comparados com a expectativa de vida dos doentes. Por esta razão, os resultados obtidos nestes estudos devem ser cuidadosamente extrapolados para um período mais extenso.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento¹

Pembrolizumab em combinação com gemcitabina e cisplatina, é indicado para o tratamento em primeira linha de carcinoma das vias biliares localmente avançado irressecável ou metastático em adultos. Entre 100 e 250 doentes/ano.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de pembrolizumab “em combinação com gemcitabina e cisplatina, para o tratamento em primeira linha de carcinoma das vias biliares localmente avançado irressecável ou metastático em adultos”.

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção e o comparador selecionados para avaliação de pembrolizumab.

Tabela 1: População, intervenção, e comparador selecionado

	População	Intervenção	Comparador
1	Adultos com cancro das vias biliares irressecável ou metastático, não previamente tratados	Pembrolizumab + Cisplatina + Gemcitabina	Cisplatina + Gemcitabina

Termos de comparação¹

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	
		Pembrolizumab, 25 mg/ml, concentração para solução para perfusão
		Dose de 200 mg ou 400 mg
		Combinação: gemcitabina 1000 mg/m ² IV e cisplatina 25 mg/m ² IV

	Medicamento comparador	Gemcitabina 1000 mg/m ² IV e cisplatina 25 mg/m ² IV
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

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

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

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Sobrevivência global	9	Crítica
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta objetiva	5	Importante
Duração da resposta	5	Importante
Qualidade de vida	9	Crítica
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos G3-4	8	Crítica
Abandono da terapêutica por toxicidade	8	Crítica

Mortalidade por eventos adversos	9	Crítica
----------------------------------	---	---------

5. Descrição dos estudos avaliados

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de pembrolizumab em combinação com gemcitabina e cisplatina, para o tratamento de adultos com carcinoma das vias biliares localmente avançado irressecável ou metastático, não previamente tratados; em que a intervenção era pembrolizumab em combinação com gemcitabina e cisplatina; e o comparador era gemcitabina e cisplatina.

O TAIM submeteu o *Clinical Study Report* (CSR) de um único estudo (estudo P966V01MK3475 – KEYNOTE-966)².

O estudo P966V01MK3475 – KEYNOTE-966, foi um estudo multicêntrico, que se encontra ainda a decorrer, em 175 centros, de 24 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 1.069 doentes adultos com carcinoma das vias biliares (colangiocarcinoma intra ou extra-hepático ou cancro da vesícula biliar), localmente avançado irressecável ou metastático, que não tinham recebido previamente tratamento para doença avançada/metastática, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1 para receber pembrolizumab em combinação com gemcitabina e cisplatina (n= 533); ou placebo em combinação com gemcitabina e cisplatina, (n= 536), e avaliou a sobrevivência global. Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação.

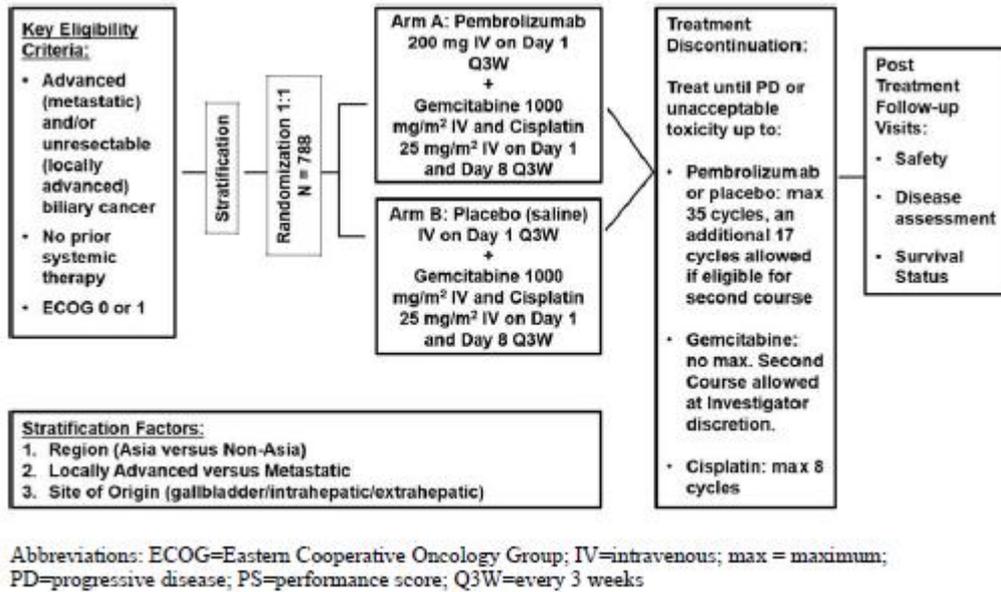
Estudo P966V01MK3475 – KEYNOTE-966²

Desenho do estudo

O estudo P966V01MK3475 – KEYNOTE-966², foi um estudo multicêntrico, que se encontra ainda a decorrer, em 175 centros, de 24 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 1.069 doentes adultos com carcinoma das vias biliares (colangiocarcinoma intra ou extra-hepático ou cancro da vesícula biliar), localmente avançado irressecável ou metastático, que não tinham recebido previamente tratamento para doença avançada/metastática, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1 para receber pembrolizumab em combinação com gemcitabina e cisplatina (n= 533); ou placebo em combinação com gemcitabina e cisplatina, (n= 536), e avaliou a sobrevivência global.

O desenho do estudo P966V01MK3475 – KEYNOTE-966 encontra-se na Figura 1.

Figura 1: Desenho do estudo P966V01MK3475 – KEYNOTE-966



Fonte: Extraído de referência 2

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos; com um estado funcional ECOG de 0 ou 1; com uma expectativa de vida superior a 3 meses; com carcinoma das vias biliares histologicamente confirmado (colangiocarcinoma intra ou extra-hepático ou cancro da vesícula biliar), localmente avançado irressuscável ou metastático, que não tinham recebido previamente tratamento para doença avançada/metastática; com doença mensurável pelo RECIST a nível basal.

Foram excluídos os doentes com cancro da ampola, com cancro de pequenas células, tumores neuroendócrinos, linfoma, sarcoma, tumores de histologia mista e/ou neoplasias císticas mucinosas.

Aleatorização, alocação aos braços de tratamento, e ocultação

Estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, em que foi usado um sistema de resposta voz interativo/ resposta web interativa (IVRS/IWRS) para alocar os participantes aos braços de tratamento.

A aleatorização foi estratificada por região (Região 1: Ásia vs. Região 2: não Ásia), fase da doença (localmente avançada vs. metastática), e local de origem (vesícula biliar vs. intrahepático vs. extrahepático).

Pembrolizumab e placebo (soro fisiológico) foram embalados em embalagens idênticas, pelo que doentes, investigadores, e pessoal do promotor desconheciam os braços a que os doentes estavam alocados.

Procedimentos

O estudo teve lugar em 175 centros, de 24 países (Portugal não participou).

Os doentes tiveram visitas de infusão do fármaco de estudo a cada duas semanas, até à semana 52, e tiveram visitas de avaliação nas semanas 2, 4, 6, 12, 26, 38, e 52.

Os doentes alocados a pembrolizumab em combinação com gemcitabina e cisplatina, receberam pembrolizumab na dose de 200 mg por via intravenosa, no dia 1 de ciclos de três semanas; gemcitabina na dose de 1000 mg/m² por via intravenosa nos dias 1 e 8 de ciclos de três semanas; e cisplatina na dose de 25 mg/m², nos dias 1 e 8 de ciclos de três semanas; os doentes alocados a quimioterapia receberam placebo; gemcitabina na dose de 1000 mg/m² por via intravenosa nos dias 1 e 8 de ciclos de três semanas; e cisplatina na dose de 25 mg/m², nos dias 1 e 8 de ciclos de três semanas. O tratamento foi continuado até à progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou 35 ciclos de pembrolizumab /8 ciclos de cisplatina, o que ocorresse primeiro.

Foram efetuados exames de imagem (TAC ou RMN) no basal, e depois de 6 em 6 semanas, até à semana 54, que incluíram exames do torax, abdómen, e pélvis; exames do cérebro quando clinicamente indicado; e cintigrafia óssea quando clinicamente indicado. Nos doentes que permaneceram em estudo após a semana 54, os exames de imagem foram efetuados a cada 12 semanas.

No basal, e no dia 1 dos ciclos 1, 2, e 3, na data de descontinuação do tratamento, e 30 dias após a última dose, os doentes efetuaram avaliações de qualidade de vida, que foram preenchidos pela seguinte ordem: EuroQoL EQ-5D; EORTC QLQ-C30, e EORTC QLQ-BIL21.

Medidas de resultado

As medidas de eficácia primárias foram a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão.

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

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. A qualidade de vida foi uma medida de resultado exploratória (EuroQoL EQ-5D; EORTC QLQ-C30, e EORTC QLQ-BIL21).

Análise estatística

O objetivo primário do estudo era demonstrar a superioridade de pembrolizumab em combinação com gemcitabina e cisplatina em relação a gemcitabina e cisplatina.

Estimou-se que seriam necessários 788 participantes. Em relação à sobrevivência global, estimou-se que seriam necessárias 598 mortes, tendo em conta 3 análises interinas, para detetar uma magnitude de efeito de 0,75, a um nível de alfa de 0,0215 (unilateral), com um poder de 93%. Em relação à sobrevivência livre de progressão (PFS), estimou-se que seriam necessárias 617 eventos PFS, tendo em conta 1 análise interina, para detetar uma magnitude de efeito de 0,70, a um nível de alfa de 0,0025 (unilateral), com um poder de 95%. Estas estimativas têm como pressupostos um período de recrutamento de 28 meses; uma taxa anual de saídas de 11% para a sobrevivência livre de progressão e de 1,2% para a sobrevivência global; um período de seguimento, após o último doente ter sido incluído, de 9 meses para a sobrevivência livre de progressão e de 18 meses para a sobrevivência global.

As análises de eficácia foram efetuadas na população intenção de tratar que incluiu todos os doentes aleatorizados, avaliados no braço a que foram alocados.

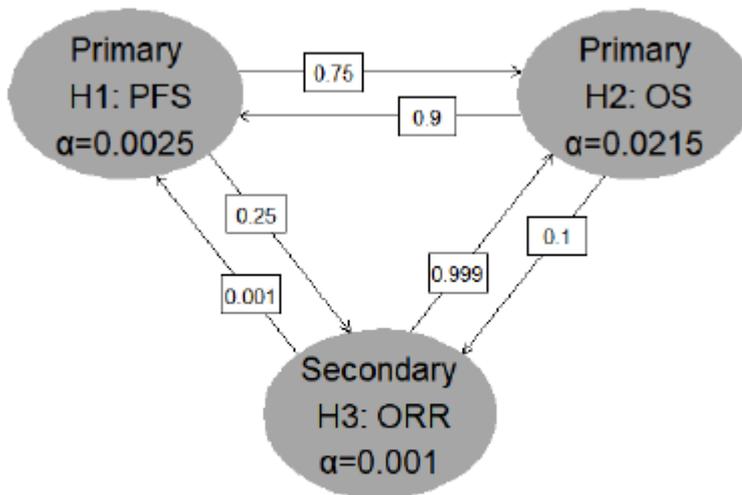
Estavam planeadas três análises interinas: a primeira análise interina seria efetuada cerca de 18 meses após o primeiro doente ter sido aleatorizado, quando tivesse ocorrido 143 mortes, para avaliar futilidade e segurança; a segunda análise interina seria efetuada 28 meses após o primeiro doente ter sido aleatorizado, estimando-se que nesta data o recrutamento estaria terminado, que 600 doentes teriam 24 semanas de seguimento, e que teriam ocorrido 339 mortes e 465 eventos PFS, correspondendo à primeira análise interina de sobrevivência global e de sobrevivência livre de progressão; a terceira análise interina seria efetuada 37 meses após o primeiro doente ter sido aleatorizado, estimando-se que nesta data teriam ocorrido 498 mortes e 617 eventos PFS, correspondendo à análise final de sobrevivência livre de progressão e à segunda análise interina de sobrevivência global.

A análise final de sobrevivência global deveria ocorrer 46 meses após o primeiro doente ter sido aleatorizado, e se terem observado 598 mortes.

Para controlar o erro global de tipo I para 0,025 (unilateral), 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 relacionada com a análise das medidas de resultado primária e secundárias, utilizando o método gráfico de Maurer e Bretz. De acordo com este método, quando uma dada hipótese nula é rejeitada, o alfa alocado a essa hipótese é realocado às outras hipóteses. A Figura 2 mostra a alocação do alfa (unilateral) inicial para cada hipótese, a elipse representando a hipótese. A ponderação para realocação de cada hipótese às outras hipóteses é apresentada nas caixas que se encontram sobre as linhas ligando as várias hipóteses.

Figura 2: diagrama de multiplicidade para controlo do erro de tipo I



ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival

Fonte: Extraído de referência 2

O alfa inicialmente alocado para testar a sobrevivência global foi de 0,0215. Se a hipótese nula para a sobrevivência livre de progressão fosse rejeitada, 0,75 do alfa inicialmente (alfa 0,0025) alocado à sobrevivência livre de progressão era realocado à sobrevivência global. Se a hipótese nula para a taxa de resposta global fosse rejeitada, 0,999 do alfa inicialmente (alfa 0,001) alocado à taxa de resposta global era realocado à sobrevivência global. Se as hipóteses nulas para sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta global fossem ambas rejeitadas, um alfa de 0,0035 seria alocado ao teste da hipótese de sobrevivência global. Assim, a hipótese nula de sobrevivência global pode ser testada a alfa de 0,0215; a um alfa de 0,023375 se a hipótese nula de PFS fosse rejeitada; a um alfa de 0,022499 se a hipótese nula da taxa de resposta global fosse rejeitada; ou a um alfa de 0,025 se tanto a hipótese nula de sobrevivência livre de progressão e de taxa de resposta global fossem ambas rejeitadas. A Tabela XXX mostra os limiares de significância para a sobrevivência global, tendo em conta os limiares definidos

anteriormente, e as análises interinas efetuadas: na análise final no caso de as hipóteses nulas de sobrevivência livre de progressão e de taxa de resposta global não serem rejeitas, o limiar de significância seria $\alpha=0,0214$. Estes dados podem ser observados na Tabela 4.

Tabela 4: Limiares de significância para a sobrevivência global

Analysis	Value	α level=0.0215	α level=0.022499	α level=0.023375	α level=0.025
IA 2: 61%*	Z	2.7418	2.7188	2.6996	2.6652
N: 788	p (1-sided) ^a	0.0031	0.0033	0.0035	0.0038
Events: 339	HR at bound ^b	0.7422	0.7441	0.7456	0.7483
Month: 28	P(Cross) if HR=1 ^c	0.0032	0.0034	0.0037	0.0041
	P(Cross) if HR=0.75 ^d	0.4645	0.4738	0.4815	0.4949
IA 3: 80%*	Z	2.3667	2.347	2.3304	2.301
N: 788	p (1-sided) ^a	0.009	0.0095	0.0099	0.0107
Events: 498	HR at bound ^b	0.8088	0.8102	0.8114	0.8135
Month: 37	P(Cross) if HR=1 ^c	0.0104	0.0109	0.0115	0.0124
	P(Cross) if HR=0.75 ^d	0.8062	0.8117	0.8162	0.8237
Final	Z	2.0865	2.0687	2.0536	2.0269
N: 788	p (1-sided) ^a	0.0185	0.0193	0.02	0.0213
Events: 598	HR at bound ^b	0.843	0.8443	0.8453	0.8471
Month: 46	P(Cross) if HR=1 ^c	0.0214	0.0224	0.0233	0.0249
	P(Cross) if HR=0.75 ^d	0.927	0.9295	0.9315	0.9348
<p>The number of events and timings are estimated approximately. ^a Percentage of the target calendar time at final analysis anticipated at interim analysis ^a p (1-sided) is the nominal α for testing. ^b HR at bound is the approximate HR required to reach an efficacy bound. ^c P(Cross if HR=1) is the probability of crossing a bound under the null hypothesis. ^d P(Cross if HR=0.75) is the probability of crossing a bound under the alternative hypothesis. Abbreviations: HR = hazard ratio; IA2 = Interim Analysis 2; IA3 = Interim Analysis 3.</p>					

Fonte: Extraído de referência 2

Resultados

Fluxo de participantes

O estudo teve lugar em 175 centros, de 24 países (Portugal não participou), tendo incluído 1.069 doentes adultos com carcinoma das vias biliares localmente avançado irressecável ou metastático, que não tinham recebido previamente tratamento para doença avançada/metastática, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1 para receber pembrolizumab em combinação com gemcitabina e cisplatina (n= 533); ou placebo em combinação com gemcitabina e cisplatina, (n= 536), tendo-se iniciado a 24 de Setembro de 2019 e data de corte de 15 de Dezembro de 2022. Foram triados 1.564 doentes, dos quais 1.069 doentes (68,4%) foram aleatorizados. Receberam a medicação de estudo 529/533 doentes (99,2%) no grupo pembrolizumab, e 534/536 doentes (99,6%) no grupo

Keytruda (Pembrolizumab)

controlo. Descontinuaram do estudo 414 doentes (77,7%) no grupo pembrolizumab, e 446 doentes (82,6%) no grupo controlo, a maioria por progressão da doença.

O fluxo de participantes é apresentado na Tabela 5.

Características demográficas basais de participantes

Na população ITT, a idade média era 62,5 anos, 51,6% eram do sexo masculino, 49,0% era de raça de branca e 46,3% de raça asiática, sem diferenças entre grupos de tratamento.

Estes dados podem ser observados na Tabela 6.

Tabela 5: Fluxo de participantes

	Pembrolizumab + Chemotherapy		Placebo + Chemotherapy		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	533		536		1069	
Status for Trial						
Started	533		536		1069	
Discontinued	414	(77.7)	446	(83.2)	860	(80.4)
Death	409	(76.7)	443	(82.6)	852	(79.7)
Associated with COVID-19	1	(0.2)	6	(1.1)	7	(0.7)
Unassociated with COVID-19	394	(73.9)	426	(79.5)	820	(76.7)
Unknown association with COVID-19	14	(2.6)	11	(2.1)	25	(2.3)
Lost To Follow-Up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Unknown association with COVID-19	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Withdrawal By Subject	5	(0.9)	2	(0.4)	7	(0.7)
Unassociated with COVID-19	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.2)
Unassociated with COVID-19, Subsequently died	5	(0.9)	0	(0.0)	5	(0.5)
Participants Ongoing	119	(22.3)	90	(16.8)	209	(19.6)
Status for Study Medication in Trial Segment Treatment						
Started	529		534		1063	
Completed ^a	13	(2.5)	7	(1.3)	20	(1.9)
Discontinued	489	(92.4)	504	(94.4)	993	(93.4)
Adverse Event	67	(12.7)	61	(11.4)	128	(12.0)
Associated with COVID-19	0	(0.0)	3	(0.6)	3	(0.3)
Unassociated with COVID-19	67	(12.7)	57	(10.7)	124	(11.7)
Unknown association with COVID-19	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Clinical Progression	35	(6.6)	43	(8.1)	78	(7.3)
Unassociated with COVID-19	35	(6.6)	43	(8.1)	78	(7.3)
Non-Study Anti-Cancer Therapy	3	(0.6)	6	(1.1)	9	(0.8)
Unassociated with COVID-19	3	(0.6)	6	(1.1)	9	(0.8)
Physician Decision	32	(6.0)	16	(3.0)	48	(4.5)
Unassociated with COVID-19	32	(6.0)	16	(3.0)	48	(4.5)
Progressive Disease	324	(61.2)	354	(66.3)	678	(63.8)
Unassociated with COVID-19	322	(60.9)	351	(65.7)	673	(63.3)
Unknown association with COVID-19	2	(0.4)	2	(0.4)	4	(0.4)
Unreported association with COVID-19	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Withdrawal By Subject	28	(5.3)	24	(4.5)	52	(4.9)
Unassociated with COVID-19	27	(5.1)	24	(4.5)	51	(4.8)
Unknown association with COVID-19	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Status for Study Medication in Trial Segment Treatment						
Participants Ongoing	27	(5.1)	23	(4.3)	50	(4.7)
Status for Study Medication in Trial Segment Second Course Treatment						
Started	2		0		2	
Discontinued	2	(100.0)	0	(0.0)	2	(100.0)
Progressive Disease	2	(100.0)	0	(0.0)	2	(100.0)
If the overall count of participants is calculated and displayed within a section in the first row, then it is used as the denominator for the percentage calculation. Otherwise, participants in population is used as the denominator for the percentage calculation.						
Each participant is counted once for Trial Status based on the latest Survival Follow-up record.						
Each participant is counted once for Study Medication Status based on the latest corresponding disposition record.						
^a Completed: participants completed 35 cycles pembrolizumab/placebo at the time of all treatment discontinuation without alternative reasons for discontinuation of any drug if given beyond 35 cycles of pembrolizumab/placebo in the first course treatment						
Database Cutoff Date: 15DEC2022						

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 6: As características demográficas da população

	Pembrolizumab + Chemotherapy		Placebo + Chemotherapy		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	533		536		1,069	
Sex						
Male	280	(52.5)	272	(50.7)	552	(51.6)
Female	253	(47.5)	264	(49.3)	517	(48.4)
Age (Years)						
< 65	269	(50.5)	298	(55.6)	567	(53.0)
≥ 65	264	(49.5)	238	(44.4)	502	(47.0)
Mean	63.3		61.8		62.5	
SD	10.3		11.0		10.7	
Median	64.0		63.0		64.0	
Range	23 to 85		28 to 84		23 to 85	
Race						
American Indian Or Alaska Native	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.3)
Asian	245	(46.0)	250	(46.6)	495	(46.3)
Black Or African American	11	(2.1)	3	(0.6)	14	(1.3)
Multiple	5	(0.9)	2	(0.4)	7	(0.7)
American Indian Or Alaska Native, Black Or African American	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
American Indian Or Alaska Native, Black Or African American, White	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Black Or African American, White	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.3)
White, Asian	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
White	256	(48.0)	268	(50.0)	524	(49.0)
Missing	13	(2.4)	12	(2.2)	25	(2.3)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	59	(11.1)	52	(9.7)	111	(10.4)
Not Hispanic Or Latino	433	(81.2)	449	(83.8)	882	(82.5)
Not Reported	32	(6.0)	31	(5.8)	63	(5.9)
Unknown	5	(0.9)	3	(0.6)	8	(0.7)
Missing	4	(0.8)	1	(0.2)	5	(0.5)
Geographic Region (by Stratification Factor)						
Asia	242	(45.4)	244	(45.5)	486	(45.5)
Non-Asia	291	(54.6)	292	(54.5)	583	(54.5)
Geographic Region						
North America	45	(8.4)	40	(7.5)	85	(8.0)
Western Europe	151	(28.3)	151	(28.2)	302	(28.3)
Rest of the World	337	(63.2)	345	(64.4)	682	(63.8)

Fonte: Extraído de referência 2

Do total, 0,4% tinham recebido tratamento neoadjuvante; 8,9% tinham recebido tratamento adjuvante prévio; 29,8% tinham sido previamente submetidos a cirurgia; 4,6% tinham recebido radioterapia prévia; 68,1% apresentavam estado PD-L1 CPS ≥ 1%; 36,4% apresentavam estado PD-L1 CPS ≥ 10%; 54,4% apresentavam estado funcional ECOG de 1; 11,8% apresentava doença localmente avançada e 88,2% doença metastática; sem diferenças entre grupos de tratamento.

Estes dados podem ser observados nas Tabelas 7 e 8.

Tabela 7: As características clínicas da população (I)

	Pembrolizumab + Chemotherapy		Placebo + Chemotherapy		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Asia	242	(45.4)	244	(45.5)	486	(45.5)
Non-Asia	291	(54.6)	292	(54.5)	583	(54.5)
Geographic Region						
North America	45	(8.4)	40	(7.5)	85	(8.0)
Western Europe	151	(28.3)	151	(28.2)	302	(28.3)
Rest of the World	337	(63.2)	345	(64.4)	682	(63.8)
Prior Adjuvant Therapy						
Yes	47	(8.8)	48	(9.0)	95	(8.9)
No	486	(91.2)	488	(91.0)	974	(91.1)
Prior Neo-adjuvant Therapy						
Yes	3	(0.6)	1	(0.2)	4	(0.4)
No	530	(99.4)	535	(99.8)	1,065	(99.6)
Prior Surgery						
Yes	157	(29.5)	162	(30.2)	319	(29.8)
No	376	(70.5)	374	(69.8)	750	(70.2)
Prior Radiation						
Yes	21	(3.9)	28	(5.2)	49	(4.6)
No	512	(96.1)	508	(94.8)	1,020	(95.4)
Prior Chemotherapy						
Yes	50	(9.4)	48	(9.0)	98	(9.2)
No	483	(90.6)	488	(91.0)	971	(90.8)
Prior PDT						
No	533	(100.0)	536	(100.0)	1,069	(100.0)
PD-L1 Status (CPS>=1)						
CPS<1	113	(21.2)	110	(20.5)	223	(20.9)
CPS>=1	363	(68.1)	365	(68.1)	728	(68.1)
Indeterminate	57	(10.7)	61	(11.4)	118	(11.0)
PD-L1 Status (CPS>=10)						
CPS<10	273	(51.2)	289	(53.9)	562	(52.6)

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 8: As características clínicas da população (II)

	Pembrolizumab + Chemotherapy		Placebo + Chemotherapy		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
CPS \geq 10	203	(38.1)	186	(34.7)	389	(36.4)
Indeterminate	57	(10.7)	61	(11.4)	118	(11.0)
MSI Status						
MSI-H	6	(1.1)	4	(0.7)	10	(0.9)
MSS	433	(81.2)	422	(78.7)	855	(80.0)
Indeterminate	94	(17.6)	110	(20.5)	204	(19.1)
ECOG Performance Status						
0	258	(48.4)	228	(42.5)	486	(45.5)
1	274	(51.4)	308	(57.5)	582	(54.4)
\geq 2	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Site of Origin						
Gallbladder	115	(21.6)	118	(22.0)	233	(21.8)
Intrahepatic	320	(60.0)	313	(58.4)	633	(59.2)
Extrahepatic	98	(18.4)	105	(19.6)	203	(19.0)
Disease Status						
Locally Advanced	60	(11.3)	66	(12.3)	126	(11.8)
Metastatic	473	(88.7)	470	(87.7)	943	(88.2)
Hepatitis B Status						
Chronic HBV Infection	14	(2.6)	16	(3.0)	30	(2.8)
Clinically Resolved HBV Infection	150	(28.1)	149	(27.8)	299	(28.0)
Negative	366	(68.7)	366	(68.3)	732	(68.5)
Missing	3	(0.6)	5	(0.9)	8	(0.7)
Any Viral Hepatitis B						
HBV Infection	164	(30.8)	165	(30.8)	329	(30.8)
Negative	366	(68.7)	366	(68.3)	732	(68.5)
Missing	3	(0.6)	5	(0.9)	8	(0.7)
Hepatitis C Status						
HCV Infection	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
Prior HCV Infection	18	(3.4)	13	(2.4)	31	(2.9)
Negative	514	(96.4)	520	(97.0)	1,034	(96.7)
Missing	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.2)

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia

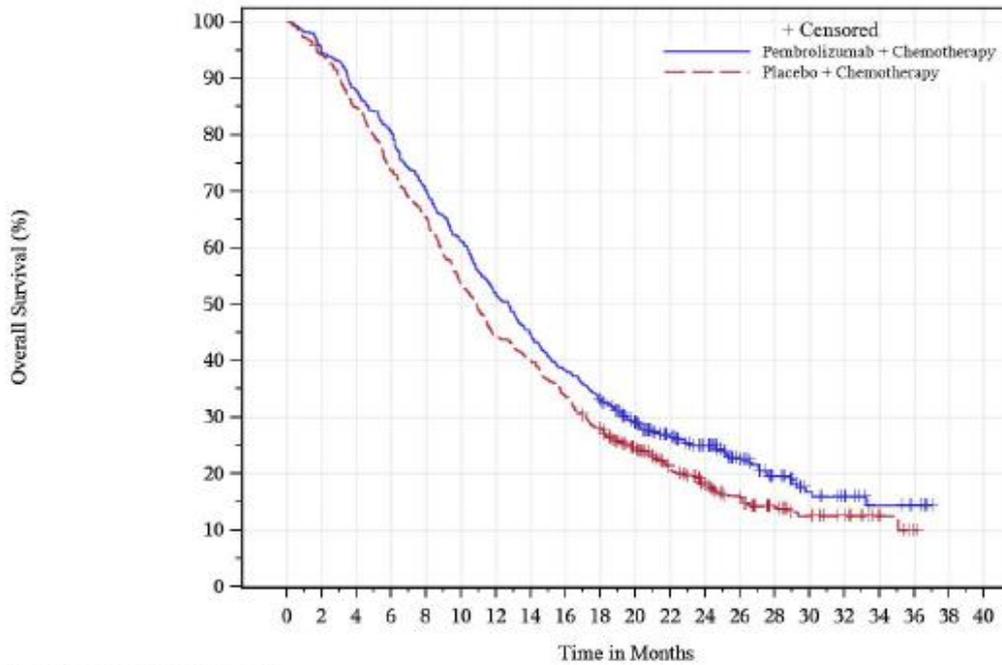
Sobrevivência global

Na data da análise final de sobrevivência global, tinham-se observado 857 mortes, das 598 estimadas como necessárias: 414 mortes (77,7%) no grupo pembrolizumab, e 443 mortes (82,6%) no grupo controlo.

A mediana de sobrevivência global foi, nos grupos pembrolizumab e controlo, respetivamente, 12,7 meses (IC95% 11,5 a 13,6) e 10,9 meses (IC95% 9,9 a 11,6), com uma razão de riscos de 0,83 (IC95% 0,72 a 0,95; $p=0,0034$), uma diferença que atingiu o limiar de significância estatística ($p=0,0214$).

As curves de Kaplan-Meier podem ser observadas na Figura 3.

Figura 3: Sobrevivência global



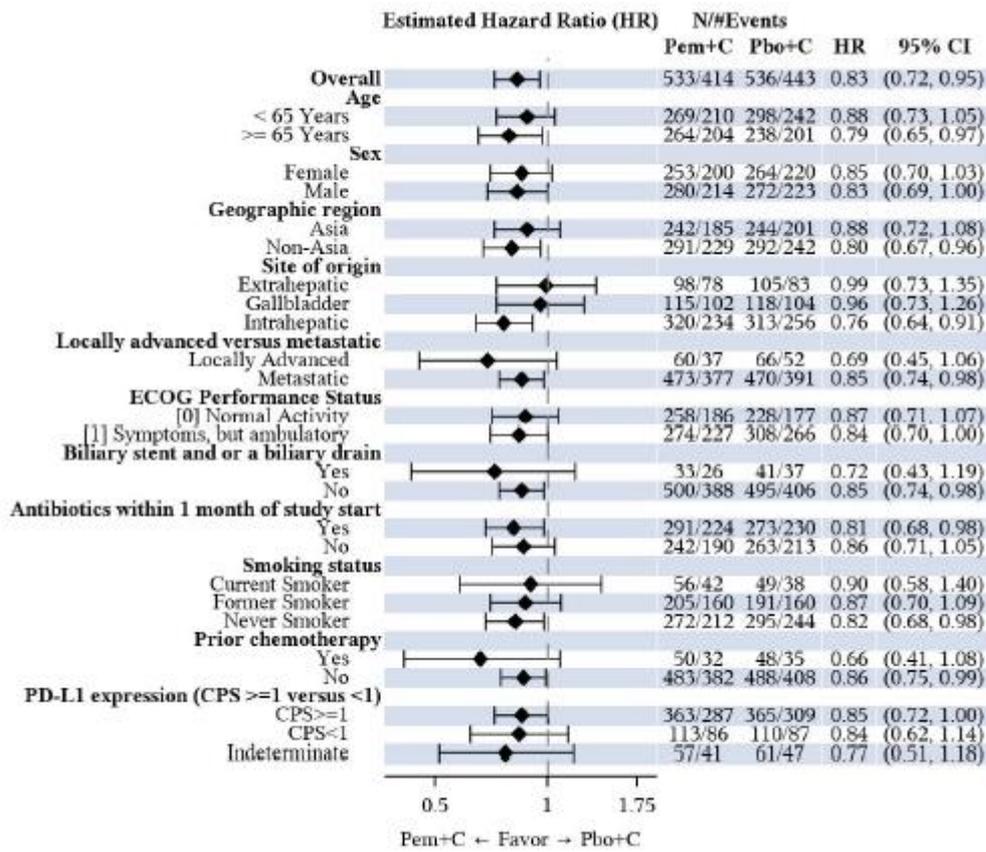
Number of participants at risk

Pembrolizumab + Chemotherapy	533	505	469	430	374	326	275	238	204	175	142	108	88	56	35	21	16	8	5	0	0
Placebo + Chemotherapy	536	504	454	394	349	287	236	213	181	148	115	81	59	43	28	20	14	7	1	0	0

Fonte: Extraído de referência 2

A sobrevivência global em subgrupos pré-especificados encontra-se na Figura 4. Em geral, a análise de subgrupos deu resultados consistentes em todos os subgrupos.

Figura 4: Sobrevivência global por subgrupos



Fonte: Extraído de referência 2

Sobrevivência livre de progressão

Na data da primeira análise interina, tinham-se observado 752 eventos PFS, dos 617 estimados como necessários: 361 eventos PFS (67,7%) no grupo pembrolizumab, e 391 eventos PFS (72,9%) no grupo controlo.

A mediana de sobrevivência livre de progressão foi, nos grupos pembrolizumab e controlo, respetivamente, 6,5 meses (IC95% 5,7 a 6,9) e 5,6 meses (IC95% 5,1 a 6,6), com uma razão de riscos de 0,86 (IC95% 0,75 a 1,00; p=0,0225), uma diferença que não atingiu o limiar de significância estatística (p= 0,0125).

Taxa de resposta objetiva

Observou-se uma resposta objetiva em 153/533 doentes (28,7%; IC95% 24,9 a 32,8) no grupo pembrolizumab, e em 153/536 doentes (28,5%; IC95% 24,8 a 32,6) no grupo controlo (diferença entre grupos 0,2; IC95% -5,2 a 5,6; $p= 0,4735$), uma diferença que não atingiu o limiar de significância estatística.

Duração da resposta

A duração da resposta foi uma medida de resultado não ajustada para multiplicidade.

Na data da primeira análise interina, a mediana de duração de resposta foi, nos grupos pembrolizumab e controlo, respetivamente, 9,7 meses (IC95% 1,2 a 22,7) e 6,9 meses (IC95% 0,0 a 19,2), uma diferença que não atingiu o limiar de significância estatística.

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi uma medida de resultado exploratória, que foi avaliada pelos questionários EuroQoL EQ-5D; EORTC QLQ-C30, e EORTC QLQ-BIL21.

Em geral não se observaram diferenças entre grupos de tratamento.

Segurança

O perfil de segurança foi idêntico entre os grupos em comparação.

No grupo pembrolizumb, observaram-se eventos adversos em 524/529 doentes (99,1%) e no grupo controlo em 532/534 doentes (99,6%) (risco relativo 0,994; IC95% 0,985 a 1,000; $p= 0,251$).

Observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5 em 451/529 doentes (85,3%) no grupo pembrolizumab e em 449/534 doentes (84,1%) no grupo controlo (risco relativo 1,014; IC95% 0,963 a 1,067; $p= 0,596$).

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 138/529 doentes (26,1%) e em 122/534 doentes (22,8%) no grupo controlo (risco relativo 1,140; IC95% 0,922 a 1,409; $p= 0,226$).

Observaram-se mortes por eventos adversos em 8/529 doentes (1,5%) e em 3/534 doentes (0,6%) no grupo controlo (risco relativo 2,692; IC95% 0,718 a 10,092; $p= 0,142$).

Estes dados podem ser observados na Tabela 9.

Tabela 9: Eventos adversos

	Pembrolizumab + Chemotherapy		Placebo + Chemotherapy	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	529		534	
with one or more adverse events	524	(99.1)	532	(99.6)
with no adverse events	5	(0.9)	2	(0.4)
Neutrophil count decreased	330	(62.4)	327	(61.2)
Anaemia	323	(61.1)	313	(58.6)
Nausea	233	(44.0)	246	(46.1)
Platelet count decreased	211	(39.9)	212	(39.7)
Fatigue	187	(35.3)	172	(32.2)
Constipation	186	(35.2)	190	(35.6)
Decreased appetite	144	(27.2)	155	(29.0)
White blood cell count decreased	141	(26.7)	127	(23.8)
Pyrexia	139	(26.3)	104	(19.5)
Vomiting	122	(23.1)	128	(24.0)
Diarrhoea	103	(19.5)	98	(18.4)
Abdominal pain	92	(17.4)	122	(22.8)
Rash	90	(17.0)	49	(9.2)
Aspartate aminotransferase increased	88	(16.6)	98	(18.4)
Alanine aminotransferase increased	87	(16.4)	113	(21.2)
Hypomagnesaemia	79	(14.9)	79	(14.8)
Pruritus	77	(14.6)	51	(9.6)
Asthenia	75	(14.2)	95	(17.8)
Oedema peripheral	73	(13.8)	85	(15.9)
Blood creatinine increased	57	(10.8)	58	(10.9)
Alopecia	55	(10.4)	68	(12.7)
Back pain	54	(10.2)	73	(13.7)
Dyspnoea	53	(10.0)	55	(10.3)
Headache	53	(10.0)	46	(8.6)
Weight decreased	51	(9.6)	63	(11.8)
Blood bilirubin increased	50	(9.5)	65	(12.2)
Hypokalaemia	48	(9.1)	67	(12.5)
Abdominal pain upper	40	(7.6)	57	(10.7)

Fonte: Extraído de referência 2

6. Avaliação da evidência por *outcome*

1.1. O benefício adicional de pembrolizumab em combinação com gemcitabina e cisplatina foi depois analisado para cada medida de resultado (Tabela 10).

Tabela 10. Benefício adicional por medida de resultado						
Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo	Exequibilidade da comparação
Sobrevivência global	9	Pembrolizumab + Cisplatina + Gemcitabina	Cisplatina + Gemcitabina	Demonstrado		
Sobrevivência livre de progressão	6	Pembrolizumab + Cisplatina + Gemcitabina	Cisplatina + Gemcitabina	Não provado	Sem diferença estatística	Não aplicável
Taxa de resposta objetiva	5	Pembrolizumab + Cisplatina + Gemcitabina	Cisplatina + Gemcitabina	Não provado	Sem diferença estatística	Não aplicável
Duração da resposta	5	Pembrolizumab + Cisplatina + Gemcitabina	Cisplatina + Gemcitabina	Não provado	Sem diferença estatística	Não aplicável
Qualidade de vida	9	Pembrolizumab + Cisplatina + Gemcitabina	Cisplatina + Gemcitabina	Não provado	Sem diferença estatística	Não aplicável
Eventos adversos	6	Pembrolizumab + Cisplatina + Gemcitabina	Cisplatina + Gemcitabina	Não provado	Sem diferença estatística	Não aplicável
Eventos adversos G3-4	8	Pembrolizumab + Cisplatina + Gemcitabina	Cisplatina + Gemcitabina	Não provado	Sem diferença estatística	Não aplicável

Keytruda (Pembrolizumab)

bandono da terapêutica por toxicidade	8	Pembrolizumab + Cisplatina + Gemcitabina	Cisplatina + Gemcitabina	Não provado	Sem diferença estatística	Não aplicável
Mortalidade por eventos adversos	9	Pembrolizumab + Cisplatina + Gemcitabina	Cisplatina + Gemcitabina	Não provado	Sem diferença estatística	Não aplicável

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A qualidade da evidência foi classificada como alta para sobrevivência global, como baixa para qualidade de vida, e como moderada para todas as outras medidas de resultado (Tabela 11).

A qualidade global da evidência foi classificada como alta. Esta classificação significa elevada certeza de resultados. Isto significa que estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está muito próximo das estimativas de efeito.

Tabela 11: Avaliação da certeza de resultados

	Risco de viés						Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros					
Sobrevivência global	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Alta	1
Sobrevivência livre de progressão	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não***	NA	Moderada	1
Taxa de resposta objetiva	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não***	NA	Moderada	1
Duração da resposta	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não***	NA	Moderada	1
Qualidade de vida	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não**	Sim	Não***	NA	Baixa	1
Eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não***	NA	Moderada	1
Eventos adversos G3-4	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não***	NA	Moderada	1
Abandono da terapêutica por toxicidade	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não***	NA	Moderada	1
Mortalidade por eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não***	NA	Moderada	1

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

*Nº de questionários de qualidade de vida não preenchidos elevado; ** não formalmente testado; ***Intervalo de confiança a 95% inclui o valor nul

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de pembrolizumab “*em combinação com gemcitabina e cisplatina, para o tratamento em primeira linha de carcinoma das vias biliares localmente avançado irressecável ou metastático em adultos*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de pembrolizumab em combinação com gemcitabina e cisplatina, para o tratamento de adultos com carcinoma das vias biliares localmente avançado irressecável ou metastático, não previamente tratados; em que a intervenção era pembrolizumab em combinação com gemcitabina e cisplatina; e o comparador era gemcitabina e cisplatina.

O TAIM submeteu o *Clinical Study Report* (CSR) de um único estudo (estudo P966V01MK3475 – KEYNOTE-966). O estudo P966V01MK3475 – KEYNOTE-966, foi um estudo multicêntrico, que se encontra ainda a decorrer, em 175 centros, de 24 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 1.069 doentes adultos com carcinoma das vias biliares (colangiocarcinoma intra ou extra-hepático ou cancro da vesícula biliar), localmente avançado irressecável ou metastático, que não tinham recebido previamente tratamento para doença avançada/metastática, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1 para receber pembrolizumab em combinação com gemcitabina e cisplatina (n= 533); ou placebo em combinação com gemcitabina e cisplatina, (n= 536), e avaliou a sobrevivência global. Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação.

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos; com um estado funcional ECOG de 0 ou 1; com uma expectativa de vida superior a 3 meses; com carcinoma das vias biliares histologicamente confirmado (colangiocarcinoma intra ou extra-hepático ou cancro da vesícula biliar), localmente avançado irressecável ou metastático, que não tinham recebido previamente tratamento para doença avançada/metastática; com doença mensurável pelo RECIST a nível basal. Foram excluídos os doentes com cancro da ampola, com cancro de pequenas células, tumores neuroendócrinos, linfoma, sarcoma, tumores de histologia mista e/ou neoplasias císticas mucinosas. Esta população coincide com a população da indicação. Contudo, do total de doentes incluídos no estudo, 0,4% tinham recebido

tratamento neoadjuvante; 8,9% tinham recebido tratamento adjuvante prévio; 29,8% tinham sido previamente submetidos a cirurgia; 4,6% tinham recebido radioterapia prévia.

O TAIM implementou medidas de mitigação do risco de viés que foram consideradas adequadas: o estudo foi aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, em que foi usado um sistema de resposta voz interativo/ resposta web interativa (IVRS/IWRS) para alocar os participantes aos braços de tratamento. A aleatorização foi estratificada por região (Região 1: Ásia vs. Região 2: não Ásia), fase da doença (localmente avançada vs. metastática), e local de origem (vesícula biliar vs. intrahepático vs. extrahepático). Pembrolizumab e placebo (soro fisiológico) foram embalados em embalagens idênticas, pelo que doentes, investigadores, e pessoal do promotor desconheciam os braços a que os doentes estavam alocados.

Os doentes alocados a pembrolizumab em combinação com gemcitabina e cisplatina, receberam pembrolizumab na dose de 200 mg por via intravenosa, no dia 1 de ciclos de três semanas; gemcitabina na dose de 1000 mg/m² por via intravenosa nos dias 1 e 8 de ciclos de três semanas; e cisplatina na dose de 25 mg/m², nos dias 1 e 8 de ciclos de três semanas; os doentes alocados a quimioterapia receberam placebo; gemcitabina na dose de 1000 mg/m² por via intravenosa nos dias 1 e 8 de ciclos de três semanas; e cisplatina na dose de 25 mg/m², nos dias 1 e 8 de ciclos de três semanas. O tratamento foi continuado até à progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou 35 ciclos de pembrolizumab /8 ciclos de cisplatina, o que ocorresse primeiro. As doses utilizadas estão de acordo com o RCM, e foram consideradas adequadas.

As análises de eficácia foram efetuadas na população intenção de tratar que incluiu todos os doentes aleatorizados. Considerou-se que as análises de eficácia utilizando esta população eram adequadas.

Estavam planeadas três análises interinas: a primeira análise interina seria efetuada cerca de 18 meses após o primeiro doente ter sido aleatorizado, quando tivesse ocorrido 143 mortes, para avaliar futilidade e segurança; a segunda análise interina seria efetuada 28 meses após o primeiro doente ter sido aleatorizado, estimando-se que nesta data o recrutamento estaria terminado, que 600 doentes teriam 24 semanas de seguimento, e que teriam ocorrido 339 mortes e 465 eventos PFS, correspondendo à primeira análise interina de sobrevivência global e de sobrevivência livre de progressão; a terceira análise interina seria efetuada 37 meses após o primeiro doente ter sido aleatorizado, estimando-se que nesta data teriam ocorrido 498 mortes e 617 eventos PFS, correspondendo à análise final de sobrevivência livre de progressão e à segunda análise interina de sobrevivência global. A análise final de sobrevivência global deverá ocorrer 46 meses após o primeiro

doente ter sido aleatorizado, e se observarem 598 mortes. O relatório submetido refere-se à data da análise final de sobrevivência global.

O estudo foi fortemente controlado para multiplicidade relacionada com a análise das medidas de resultado primária (sobrevivência global) e secundárias (sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta objetiva), e análises interinas, utilizando o método gráfico de Maurer e Bretz. Para controlar o erro global de tipo I para 0,025 (unilateral), 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.

Em termos de resultados, na data da análise final de sobrevivência global, tinham-se observado 857 mortes, das 598 estimadas como necessárias: 414 mortes (77,7%) no grupo pembrolizumab, e 443 mortes (82,6%) no grupo controlo. A mediana de sobrevivência global foi, nos grupos pembrolizumab e controlo, respetivamente, 12,7 meses (IC95% 11,5 a 13,6) e 10,9 meses (IC95% 9,9 a 11,6), com uma razão de riscos de 0,83 (IC95% 0,72 a 0,95; $p=0,0034$), uma diferença que atingiu o limiar de significância estatística ($p= 0,0214$). Não se observaram diferenças entre grupos de tratamento em relação às medidas de resultado secundárias.

Em termos de sobrevivência livre de progressão, na data da primeira análise interina, tinham-se observado 752 eventos PFS, dos 617 estimados como necessários: 361 eventos PFS (67,7%) no grupo pembrolizumab, e 391 eventos PFS (72,9%) no grupo controlo. A mediana de sobrevivência livre de progressão era, nos grupos pembrolizumab e controlo, respetivamente, 6,5 meses (IC95% 5,7 a 6,9) e 5,6 meses (IC95% 5,1 a 6,6), com uma razão de riscos de 0,86 (IC95% 0,75 a 1,00; $p=0,0225$), uma diferença que não atingiu o limiar de significância estatística ($p= 0,0125$). Assim, a análise final de sobrevivência livre de progressão foi na data da primeira análise interina, que foi uma análise para avaliar futilidade. O mesmo se observou em relação à taxa de resposta objetiva e duração da resposta: na data da primeira análise interina, observou-se uma resposta objetiva em 153/533 doentes (28,7%; IC95% 24,9 a 32,8) no grupo pembrolizumab, e em 153/536 doentes (28,5%; IC95% 24,8 a 32,6) no grupo controlo (diferença entre grupos 0,2; IC95% -5,2 a 5,6; $p= 0,4735$), uma diferença que não atingiu o limiar de significância estatística. A duração da resposta foi uma medida de resultado não ajustada para multiplicidade. Na data da primeira análise interina, a mediana de duração de resposta foi, nos grupos pembrolizumab e controlo, respetivamente, 9,7 meses (IC95% 1,2 a 22,7) e 6,9 meses (IC95% 0,0 a 19,2), uma diferença que não atingiu o limiar de significância estatística.

A qualidade de vida foi uma medida de resultado exploratória, que foi avaliada pelos questionários EuroQoL EQ-5D; EORTC QLQ-C30, e EORTC QLQ-BIL21. Em geral não se observaram diferenças entre grupos de tratamento.

O perfil de segurança foi idêntico entre os grupos em comparação.

A classificação da magnitude do efeito do tratamento foi avaliada tendo por base os resultados de sobrevivência global. O limite superior do intervalo de confiança a 95% classifica a magnitude do efeito do tratamento como menor.

9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o valor terapêutico acrescentado de pembrolizumab “*em combinação com gemcitabina e cisplatina, para o tratamento em primeira linha de carcinoma das vias biliares localmente avançado irressecável ou metastático em adultos*”.

Concluiu-se que foi demonstrado valor terapêutico acrescentado menor de pembrolizumab em combinação com gemcitabina e cisplatina, em comparação com gemcitabina e cisplatina isoladamente.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

Um estudo multicêntrico (estudo P966V01MK3475 – KEYNOTE-966), que teve lugar em 175 centros, de 24 países (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 1.069 doentes adultos com carcinoma das vias biliares (colangiocarcinoma intra ou extra-hepático ou cancro da vesícula biliar), localmente avançado irressecável ou metastático, que não tinham recebido previamente tratamento para doença avançada/metastática, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1 para receber pembrolizumab em combinação com gemcitabina e cisplatina (n= 533); ou placebo em combinação com gemcitabina e cisplatina, (n= 536), e avaliou a sobrevivência global, mostrou uma diferença com significado estatístico, favorecendo o grupo pembrolizumab.

Na data da análise final de sobrevivência global, tinham-se observado 857 mortes, das 598 estimadas como necessárias: 414 mortes (77,7%) no grupo pembrolizumab, e 443 mortes (82,6%) no grupo controlo. A mediana de sobrevivência global foi, nos grupos pembrolizumab e controlo, respetivamente, 12,7 meses (IC95% 11,5 a 13,6) e 10,9 meses (IC95% 9,9 a 11,6), com uma razão de riscos de 0,83 (IC95%

Keytruda (Pembrolizumab)

0,72 a 0,95; $p=0,0034$), uma diferença que atingiu o limiar de significância estatística ($p= 0,0214$). Não se observaram diferenças entre grupos de tratamento em relação às medidas de resultado secundárias.

O perfil de segurança foi idêntico entre os grupos em comparação.

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

Avaliou-se o valor terapêutico acrescentado de pembrolizumab *“em combinação com gemcitabina e cisplatina, para o tratamento em primeira linha de carcinoma das vias biliares localmente avançado irressuscável ou metastático em adultos”*.

Concluiu-se que foi demonstrado valor terapêutico acrescentado menor de pembrolizumab em combinação com gemcitabina e cisplatina, em comparação com gemcitabina e cisplatina isoladamente

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. Study P966V01MK3475 – KEYNOTE-966. A phase 3 randomized, double blind study of pembrolizumab plus gemcitabine/cisplatin versus placebo plus gemcitabine/cisplatin as first-line therapy in participants with advanced and/or unresectable biliary tract carcinoma. 20 March 2023
2. Zhang XF, Beal EW, Bagante F, Chakedis J, Weiss M, Popescu I, et al. Early versus late recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection with curative intent. *Br J Surg.* 2018;105(7):848–56.
3. Sahara K, Tsilimigras DI, Toyoda J, Miyake K, Ethun CG, Maithel SK, et al. Defining the risk of early recurrence following curative-intent resection for distal cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(8):4205–13.
4. Vega EA, Newhook TE, Kawaguchi Y, Qiao W, De Bellis M, Okuno M, et al. Conditional recurrence-free survival after oncologic extended resection for gallbladder cancer: an international multicenter analysis. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(5):2675–82.
5. Freddie Bray BSc, MSc, PhD, Mathieu Laversanne MSc, Hyuna Sung PhD, Jacques Ferlay ME, Rebecca L. Siegel MPH, Isabelle Soerjomataram MD, MSc, PhD, Ahmedin Jemal DVM, PhD. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* Volume 74, Issue 3 p. 229-263. First published:04 April 2024
6. Vogel et al, “Biliary tract cancer. ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up”, 2022.