

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

KEYTRUDA (PEMBROLIZUMAB)

Pembrolizumab em monoterapia para o tratamento adjuvante de adultos com carcinoma do pulmão de células não-pequenas com risco elevado de recorrência e sem mutações tumorais positivas EGFR, após ressecção completa e quimioterapia contendo platina

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

11/10/2024

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 monoterapia para o tratamento adjuvante de adultos com carcinoma do pulmão de células não-pequenas com risco elevado de recorrência e sem mutações tumorais positivas EGFR após ressecção completa e quimioterapia contendo platina.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Keytruda (Pembrolizumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento em monoterapia para o tratamento adjuvante de adultos com carcinoma do pulmão de células não-pequenas com risco elevado de recorrência e sem mutações tumorais positivas EGFR, após ressecção completa e quimioterapia contendo platina.

Face ao comparador vigilância ativa após ressecção completa e quimioterapia contendo platina o medicamento foi indicativo de valor terapêutico acrescentado não quantificável de pembrolizumab para a população em doentes adultos com carcinoma do pulmão de células não-pequenas com risco elevado de recorrência e sem mutações tumorais positivas EGFR, após ressecção completa e quimioterapia contendo platina.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Keytruda (pembrolizumab), procedeu-se à análise do impacto orçamental para avaliar os respetivos custos face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

No seguimento desta análise, 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 do pulmão é a doença oncológica mais diagnosticada em todo o mundo (excluindo as neoplasias cutâneas não-melanocíticas) e a principal causa de morte por doença oncológica. Além disso, tendo em conta o aumento dos hábitos tabágicos nos países menos desenvolvidos e uma população mundial cada vez mais envelhecida, é expectável que a carga desta doença aumente.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, em 2020, tenham sido diagnosticados, em Portugal, 5.415 novos casos de cancro do pulmão, o que representa a quarta neoplasia mais comum no país, em ambos os sexos, depois do cancro colorrectal, da mama e da próstata. Além disso, estima-se que a prevalência da doença, num período de 5 anos, seja de 6.213 casos. Relativamente à mortalidade, o cancro do pulmão é a principal causa de morte por doença oncológica, prevendo-se que tenham ocorrido 4.797 óbitos devido a esta doença no mesmo ano (15,9% de todas as mortes por doença oncológica em Portugal). Globalmente, após 5 anos do diagnóstico da doença, apenas 25,4% dos doentes permanecem vivos.

O cancro do pulmão é diagnosticado sobretudo após os 65 anos de idade, sendo a idade mediana de diagnóstico próxima dos 70 anos de idade. O tabaco é ainda o principal fator de risco, causando 85 a 90% dos casos de cancro do pulmão. Em países que implementaram medidas antitabágicas eficazes, a incidência de novos casos de cancro do pulmão está a diminuir, sobretudo no sexo masculino (assistindo-se a uma diminuição da incidência do carcinoma de tipo

escamoso) e atingiu um plateau no sexo feminino. Em Portugal, 20,0% dos residentes com 15 ou mais anos eram fumadores, de acordo com Inquérito Nacional de Saúde de 2014. Em relação à prevalência do consumo de tabaco, esta está a diminuir no sexo masculino e a aumentar no sexo feminino.

O cancro do pulmão pode ser dividido e classificado em dois grandes grupos: carcinoma pulmonar de pequenas células (CPPC) e carcinoma pulmonar de não-pequenas células (CPNPC). Os CPNPC representam cerca de 80% a 85% dos cancros do pulmão. Os dois principais subtipos são: adenocarcinoma, o mais comum; e carcinoma escamoso (ou epidermóide).

A cirurgia é a opção terapêutica standard em doentes com CPNPC ressecável. Contudo, doentes com CPNPC em estadio I, II ou III apresentam um risco substancial de recorrência e morte mesmo após ressecção cirúrgica completa. Assim, aproximadamente 25% dos doentes em estadio IB, 35 a 50% dos doentes em estadio II e uma percentagem maior dos doentes em estadio III apresentam recorrência e morte, apesar da cirurgia potencialmente curativa.

De acordo com as guidelines europeias European Society for Medical Oncology (ESMO) para o tratamento do CPNPC, a quimioterapia adjuvante está recomendada em doentes com CPNPC em estadios IIB e III após ressecção, podendo ser considerada em estadio IIA (tumor > 4cm). Os regimes de quimioterapia utilizados no contexto adjuvante envolvem dupletos com base em platina (preferencialmente cisplatina).

Um estudo, realizado no norte do País, revelou que a maioria dos casos de cancro do pulmão em Portugal são diagnosticados em estadios avançados (25,2% dos doentes foram diagnosticados no estadio IIIB e 48,6% no estadio IV) e que 22,9% dos doentes não tinham performance status para qualquer tratamento na altura do diagnóstico.

Em relação à carga do CPNPC, um estudo realizado em 2014, estimou que, em 2011, a carga total da doença atribuível ao CPNPC foi de 28.307 DALY (anos de vida ajustados pela incapacidade), em Portugal.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Pembrolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao recetor de morte celular programada-1 (PD-1) e bloqueia a sua interação com os ligandos PD-L1 e PD-L2. O recetor PD-1 é um regulador negativo da atividade dos linfócitos-T que se demonstrou estar envolvido no controlo da resposta imunitária dos linfócitos-T. Pembrolizumab potencia a resposta dos linfócitos-T, incluindo a resposta antitumoral, através do bloqueio da ligação do PD-1 ao PD-L1 e PD-L2, que são expressos em células apresentadoras do antígeno e podem ser expressas por tumores ou outras células no microambiente tumoral. O efeito anti-angiogénico de lenvatinib (multi-ITC) em combinação com o efeito de estimulante imunitário de pembrolizumab (anti-PD-1) resulta num microambiente do tumor com maior ativação das células T para ajudar a ultrapassar a resistência primária e adquirida à imunoterapia e pode melhorar as respostas tumorais comparativamente a ambos os tratamentos isoladamente. Em modelos murínicos pré-clínicos, PD-1 adicionalmente a inibidores da TCI demonstraram atividade antitumoral melhorada comparativamente a ambos os agentes isoladamente.

Nos estádios IIB e III, após ressecção, deverá ser realizada quimioterapia adjuvante, podendo ser considerada em estadio IIA (tumor >4cm). A combinação recomendada é a de dois fármacos em que um deles consista num derivado de platina (a combinação cisplatina/vinorelbina é a combinação mais estudada, mas o uso de pemetrexedo ou gencitabina ou paclitaxel pode ser ponderado).

Para os doentes em estadio IB-IIIB, com deleção do exão 19 do EGFR ou mutação L858R do exão 21 do EGFR, é recomendada a terapêutica adjuvante com osimertinib (80 mg, iniciado até a 10ª semana pós cirurgia) durante três anos. Pode ser considerada a realização prévia de quimioterapia adjuvante, devendo, nesse caso, a terapêutica com osimertinib começar até à 27ª semana pós cirurgia.

Em doentes IIA-IIIB com PDL 1 $\geq$ 50 % sem mutações do EGFR ou ALK, com recessão completa, recomenda-se, após realização de quimioterapia, adjuvância com atezolizumab (1200 mg a cada 3 semanas ou 1680 mg a cada 4 semanas) ao longo de 1 ano.

Contudo, o medicamento ainda se encontra em processo de financiamento (avaliação farmacoterapêutica e farmacoeconómica), em Portugal.

Adequação das apresentações à posologia¹

Não aplicável.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento¹

Com base na evidência submetida e proposta de doentes submetida pelo TAIM, é de considerar:

1º Ano: 212 doentes

2º ano: 250 doentes

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de pembrolizumab “em monoterapia para o tratamento adjuvante de adultos com carcinoma do pulmão de células não-pequenas com risco elevado de recorrência e sem mutações tumorais positivas EGFR, após ressecção completa e quimioterapia contendo platina”.

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

Tabela 1: População, intervenção, e comparador selecionado

População	Intervenção	Comparador
1 Doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas, ressecável, com elevado risco de recorrência, e sem mutações tumorais positivas EGFR	– Pembrolizumab (adjuvante) em monoterapia após ressecção completa e quimioterapia contendo platina	– Vigilância ativa após ressecção completa e quimioterapia contendo platina

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Pembrolizumab 200mg ev cada 21 dias durante um máximo de 18 ciclos (1 ano) ou até progressão ou toxicidade inaceitável
	Medicamento comparador	Vigilância ativa
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
Qualidade de vida	9	Crítica
Sobrevivência livre de doença	6	Importante
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica

Interrupção do tratamento por eventos adversos	8	Crítica
Taxa de eventos adversos de grau 3 e 4	7	Crítica
Taxa de eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de pembrolizumab numa única população (doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas, ressecável, com elevado risco de recorrência, e sem mutações tumorais positivas EGFR), em que a intervenção era pembrolizumab em monoterapia como tratamento adjuvante após ressecção completa e quimioterapia contendo platina, e o comparador era vigilância ativa.

O TAIM submeteu o *Clinical Study Report* (CSR) do estudo P091V02MK3475 (PEARLS/KEYNOTE 091), daqui em diante designado de estudo KEYNOTE-091²⁻³.

O estudo KEYNOTE-091, foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 209 centros, de 29 países, de fase 3, aleatorizado, controlado por placebo, que incluiu 1.177 doentes com cancro do pulmão de células não-pequenas, estádios IB a IIIA, após ressecção cirúrgica completa, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem pembrolizumab, na dose de 200 mg, a cada 3 semanas, durante um ano [18 ciclos] (n= 590), ou placebo (n= 588), e avaliou a sobrevivência livre de doença. Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação.

Descrição dos estudos analisados

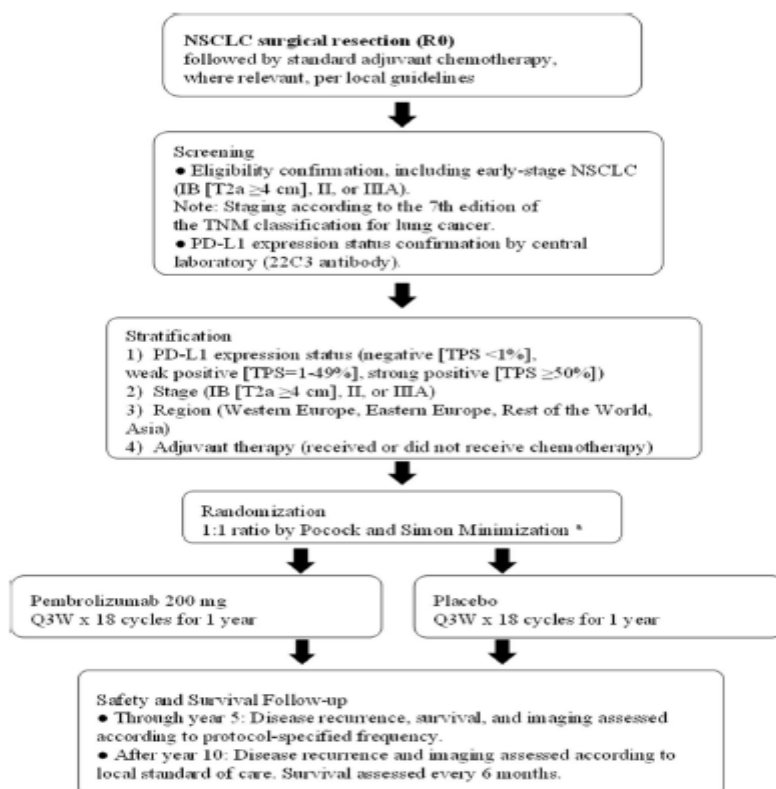
Estudo KEYNOTE-091²⁻³

Desenho de estudo

O estudo KEYNOTE-091, foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 209 centros, de 29 países (Portugal participou com 6 centros), de fase 3, aleatorizado, controlado por placebo, que incluiu 1.177 doentes com cancro do pulmão de células não-pequenas, estádios IB a IIIA, após ressecção cirúrgica completa, com ou sem quimioterapia adjuvante, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem pembrolizumab, na dose de 200 mg, a cada 3 semanas, durante

um ano [18 ciclos] (n= 590), ou placebo (n= 588), e avaliou a sobrevivência livre de doença. O desenho do estudo KEYNOTE-091 está representado na Figura 1.

Figura 1: Desenho do estudo KEYNOTE-091



Fonte: Extraído de referência 3

O estudo teve início a 10 de Novembro de 2015, e data de corte (IA3) de 24 de Janeiro de 2023.

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes adultos (≥ 18 anos), com cancro do pulmão de células não-pequenas, histologicamente confirmado, estadio IB (≥ 4 cm), estadio II, ou estadio IIIA (TMN, 7ª Edição), após ressecção cirúrgica completa, com amostra tumoral disponível para avaliação de expressão PD-L1. Não era mandatário o tratamento com quimioterapia adjuvante, mas era recomendado (estadio IA), ou fortemente recomendado (II e IIIA), até um máximo de 4 ciclos. Foram incluídos doentes com estado funcional ECOG de 0 ou 1.

Foram excluídos, os doentes que receberam previamente quimioterapia ou radioterapia neoadjuvante, ou que tivessem recebido tratamento com anti-PD-1, anti-PDL1/2, anti-CD137, moduladores CTLA-4, ou outros agentes imunomoduladores.

Aleatorização, alocação aos braços de tratamento, e ocultação

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem pembrolizumab, na dose de 200 mg, a cada 3 semanas, durante um ano [18 ciclos] (n= 590), ou placebo (n= 588), 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 estado PD-L1 (0% vs. 1-49% vs. $\geq 50\%$), estadio da doença (IB vs. II vs. IIIA), quimioterapia adjuvante (sim vs. não), e região (Europa ocidental vs. Europa oriental vs. Ásia vs. Resto do Mundo). O estudo foi realizado em tripla ocultação, pelo que promotor, doentes, investigadores e monitores não tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados.

Procedimentos

Foram efetuadas avaliações tumorais usando TAC com contraste do torax e abdómen superior, a cada 12 semanas durante o primeiro ano, a cada 6 meses durante o segundo ano e terceiro ano, e anualmente a partir do 4º ano. A qualidade de vida foi avaliada pelos questionários EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, e EQ-5D, a cada 12 semanas durante o primeiro ano, a cada 6 meses durante o segundo ano, e anualmente após o segundo ano.

Medidas de resultado

O estudo KEYNOTE-091 teve duas medidas de resultado primário: a sobrevivência livre de doença na população fortemente positiva para PD-L1 (TPS $\geq 50\%$); e a sobrevivência livre de doença na população global.

As medidas de resultado secundárias foram: a sobrevivência global na população global; e a sobrevivência global na população fortemente positiva para PD-L1 ($TPS \geq 50\%$). A sobrevivência global na população PD-L1 positiva ($TPS \geq 1\%$); a sobrevivência livre de doença na população PD-L1 positiva ($TPS \geq 1\%$); e a sobrevivência específica do cancro do pulmão (LCSS) na população global, foram também consideradas medidas de resultado secundárias, mas não foram ajustadas para multiplicidade.

Análise estatística

Para todas as análises de eficácia foi utilizada a população intenção de tratar que incluiu todos os doentes aleatorizados, analisados ao braço a que foram alocados. Para todas as análises de segurança foi utilizada a população que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

O estudo previa a realização de duas análises interinas e uma análise final de sobrevivência livre de doença (DFS): a primeira análise interina de DFS na população global teria lugar quando tivessem ocorrido 311 eventos DFS; a segunda análise interina DFS teria lugar quando tivessem ocorrido 415 eventos DFS; e a análise final DFS teria lugar quando tivessem ocorrido 519 eventos DFS. A sobrevivência global seria testada em 5 análises interinas: a três análises de DFS, e mais duas análises interinas e uma análise final de sobrevivência global. A IA4 teria lugar quando tivessem ocorrido 353 mortes; A IA5 quando tivessem ocorrido 403 mortes; e a análise final de sobrevivência global quando tivessem ocorrido 451 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 Hwang-Shih-DeCani com gama =-4. Os limiares de alfa e a razão de risco para cada análise podem ser observados nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 4: Análises interinas e final de DFS - nº de eventos, limiares de valor de p, e poder estatístico

All patients (DFS HR=0.75, OS HR=0.765)					PD-L1+ patients (DFS HR=0.7, OS HR=0.7)			PD-L1++ patients (DFS HR=0.55, OS HR=0.6)		
		Alpha = 0.0125	Alpha = 0.0165	Alpha = 0.025		Alpha = 0.0125	Alpha = 0.025		Alpha = 0.0125	Alpha = 0.025
IA1 (month 55)	Events Nominal p HR bound power	311 .0023 0.73 38%	311 .0031 0.73 42%	311 .0047 0.75 48%	Events Nominal p HR bound Power	174 .0023 0.65 32%	174 .0047 0.67 40%	Events Nominal p HR bound Power	84 .0023 0.54 46%	84 .0047 0.57 56%
IA2 (month 66)	Events Nominal p HR bound power	415 .0044 0.77 62%	415 .0059 0.78 67%	415 .0091 0.80 72%	Events Nominal p HR bound power	236 .0049 0.72 59%	236 .0101 0.74 67%	Events Nominal p HR bound power	112 .0044 0.62 71%	112 .0091 0.65 79%
FA (month 77)	Events Nominal p HR bound power	519 .0105 0.82 83%	519 .0014 0.82 87%	519 .0217 0.84 90%	Events Nominal p HR bound power	288 .0104 0.76 78%	288 .0214 0.79 85%	Events Nominal p HR bound power	140 .0105 0.62 89%	140 .0217 0.71 94%
PD-L1+: PD-L1 positive (TPS≥1%); PD-L1++: PD-L1 strong positive (TPS≥50%)										

Fonte: Extraído de referência 3

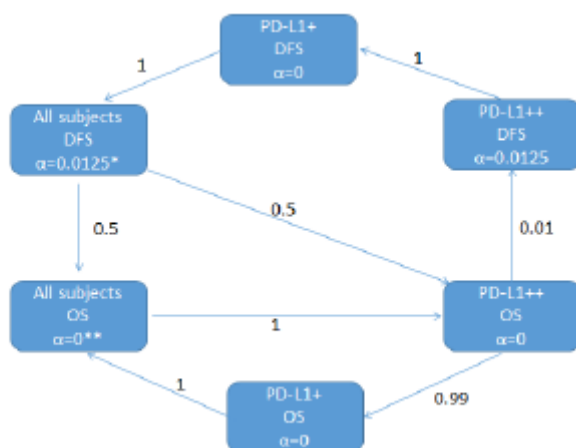
Tabela 5: Análises interinas e final de sobrevivência global - nº de eventos, limiares de valor de p, e poder estatístico

All patients (DFS HR=0.75, OS HR=0.765)					PD-L1+ patients (DFS HR=0.7, OS HR=0.7)			PD-L1++ patients (DFS HR=0.55, OS HR=0.6)		
	OS	Alpha = 0.0125	Alpha = 0.0165	Alpha = 0.025	OS	Alpha = 0.0125	Alpha = 0.025	OS	Alpha = 0.0125	Alpha = 0.025
IA1 (month 55)	Events Nominal p HR bound power	165 .0008 0.61 8%	165 .001 0.62 9%	165 .0016 0.63 11%	Events Nominal p HR bound power	94 .0008 0.52 7.6%	94 .0047 0.54 40%	Events Nominal p HR bound power	46 .0008 0.39 7%	46 .0016 0.42 12%
IA2 (month 66)	Events Nominal p HR bound power	253 .0012 0.69 18%	253 .0015 0.68 19%	253 .003 0.71 28%	Events Nominal p HR bound power	132 .0012 0.59 16%	132 .0024 0.59 24%	Events Nominal p HR bound power	63 .0012 0.47 17%	63 .0024 0.50 24%
FA (month 77) (IA3 for OS)	Events Nominal p HR bound power	295 .0027 0.71 36%	295 .0027 0.72 37%	295 .0039 0.73 38%	Events Nominal p HR bound power	166 .002 0.64 29%	166 .0041 0.64 39%	Events Nominal p HR bound power	81 .002 0.53 37%	81 .0041 0.56 46%
Additional OS Analysis 1 (month 88)	Events Nominal p HR bound power	353 .0032 0.75 44%	353 .0048 0.76 47%	353 .0075 0.77 55%	Events Nominal p HR bound power	199 .0034 0.68 44%	199 .0071 0.68 55%	Events Nominal p HR bound power	96 .0036 0.58 52%	96 .0075 0.61 56%
Additional OS Analysis 2 (month 99)	Events Nominal p HR bound power	403 .0062 0.78 60%	403 .0078 0.78 60%	403 .0121 0.80 69%	Events Nominal p HR bound power	288 .0062 0.72 59%	288 .0129 0.72 70%	Events Nominal p HR bound power	111 .0058 0.62 65%	111 .012 0.65 70%
Additional OS Analysis 3 (month 110)	Events Nominal p HR bound power	451 .0095 0.80 71%	451 .0128 0.81 74%	451 .02 0.82 80%	Events Nominal p HR bound power	255 .0095 0.75 71%	255 .0198 0.75 80%	Events Nominal p HR bound power	124 .0096 0.66 71%	124 .02 0.69 80%
PD-L1+: PD-L1 positive (TPS≥1%); PD-L1++: PD-L1 strong positive (TPS≥50%)										

O estudo foi controlado para multiplicidade, devido às múltiplas hipóteses, usando o método gráfico de Maurer e Bretz, e ajustamento de Bonferroni (Figura 3). Inicialmente, um alfa (unilateral) de 0,025 foi desdobrado, sendo alocado um alfa de 0,0125 ao teste do DFS na população global e um alfa de 0,0125 ao teste do DFS na população PD-L1 fortemente positiva (DFS, população CPS $\geq$ 50%). Se a hipótese nula fosse rejeitada na população fortemente positiva (DFS, população CPS $\geq$ 50%), o alfa (0,0125) era totalmente alocado para testar a hipótese DFS na população positiva (população CPS $\geq$ 1%). A hipótese DFS na população global podia ser testada a um alfa de 0,025, se a hipótese nula fosse rejeitada na população fortemente positiva (DFS, população CPS $\geq$ 50%), e na população positiva (população CPS $\geq$ 1%). Os testes de sobrevivência global na população global e população fortemente positiva (DFS, população CPS $\geq$ 50%), só podiam ser efetuados se a hipótese nula de DFS fosse rejeitada na população global.

A Figura 2 mostra o gráfico de Maurer e Bretz com a estratégia de distribuição e realocação do alfa.

Figura 2: Estratégia para controlo de um erro de tipo 1 para medida de resultado primária, e medidas de resultado secundárias



Resultados

O estudo KEYNOTE-091 teve lugar em 206 centros, de 29 países (Portugal participou com 6 centros), tendo-se iniciado a 10 de Novembro de 2015, e data de corte (IA3) de 24 de Janeiro de 2023.

Fluxo de doentes

O estudo incluiu 1.177 doentes com cancro do pulmão de células não-pequenas, estádios IB a IIIA, após ressecção cirúrgica completa, com ou sem quimioterapia adjuvante, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem pembrolizumab, na dose de 200 mg, a cada 3 semanas, durante um ano [18 ciclos] (n= 590), ou placebo (n= 588).

Descontinuaram precocemente o tratamento, 280/590 doentes (48,3%) no grupo pembrolizumab, e 200/587 doentes (34,4%) no grupo controlo. Os motivos mais frequentes de descontinuação do tratamento, nos grupos pembrolizumab e controlo foram, respetivamente, decisão do doente não relacionada com toxicidade (7,9% vs. 3,6%), recorrência da doença (12,4% vs. 21,9%), e toxicidade relacionada com a medicação de estudo (19,7% vs. 3,8%).

Receberam tratamento 580/590 doentes (98,3%) no grupo pembrolizumab, e 581/588 doentes (98,8%) no grupo controlo.

Estes dados são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Fluxo de doentes do estudo KEYNOTE-091

	Pembrolizumab		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	590		587	
Status for Study Medication of Treatment Phase				
Started	580		581	
Completed	300	(51.7)	381	(65.6)
Discontinued	280	(48.3)	200	(34.4)
Administrative Reasons	1	(0.2)	1	(0.2)
Associated with COVID-19	0	(0.0)	1	(0.2)
Adverse Event Not Related To Study Medication	16	(2.8)	6	(1.0)
Ineligible	1	(0.2)	0	(0.0)
Investigator's Decision	19	(3.3)	13	(2.2)
Associated with COVID-19	1	(0.2)	1	(0.2)
Lost To Follow-Up	3	(0.5)	0	(0.0)
Other Malignancy	5	(0.9)	8	(1.4)
Patient's Decision Not Related To Toxicity	46	(7.9)	21	(3.6)
Associated with COVID-19	6	(1.0)	6	(1.0)
Recurrence/Relapse/Death Due To Pd	72	(12.4)	127	(21.9)
Toxicity Due To Study Medication	114	(19.7)	22	(3.8)
Other	3	(0.5)	2	(0.3)
Status for Trial				
Started	590		587	
Discontinued	161	(27.3)	172	(29.3)
Death	136	(23.1)	154	(26.2)
Associated with COVID-19	6	(1.0)	1	(0.2)
Lost to follow-up	0	(0.0)	2	(0.3)
Withdrawal of Consent	25	(4.2)	16	(2.7)
Associated with COVID-19, No further survival info	2	(0.3)	0	(0.0)
Participants Ongoing	429	(72.7)	415	(70.7)
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.				
Database Cutoff Date: 24JAN2023				

Fonte: Extraído de referência 3

Características basais dos doentes

A idade média era de 64,3 anos, 47,4% tinha 65 anos ou mais, 68,3% eram do sexo masculino, 76,9% era de raça branca, e 18,2% eram de raça asiática, sem diferenças entre grupos de tratamento.

As características demográficas basais encontram-se na Tabela 7.

Do total, 14,6% tinha doença em estadio IB, 56,8% em estadio II, e 28,5% em estadio IIIA; 39,5% apresentavam PD-L1 inferior a 1%, 32,2% PD-L1 entre 1% e 49%, e 28,3% PD-L1 superior ou igual a 50%; apresentavam mutação EGFR 6,2%, sendo o estado de mutação EGFR desconhecido em 56,9%; tinham recebido quimioterapia adjuvante 85,8%; sem diferenças entre grupos de tratamento. Nos grupos pembrolizumab e controlo, respetivamente, 32,5% e 38,2% apresentava carcinoma de células escamosas, e 67,5% e 61,8% carcinoma de células não escamosas; 35,6% e 41,6% tinha estado funcional ECOG de 1; apresentava mutação ALK 1,2% e 1,2%, e estado de mutação ALK desconhecido 60,5% e 66,4%.

As características clínicas basais encontram-se na Tabela 8.

Tabela 7: Características demográficas das populações do estudo KEYNOTE-091

	Pembrolizumab		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	590		587		1,177	
Sex						
Male	401	(68.0)	403	(68.7)	804	(68.3)
Female	189	(32.0)	184	(31.3)	373	(31.7)
Age (Years)						
< 65	285	(48.3)	273	(46.5)	558	(47.4)
≥ 65	305	(51.7)	314	(53.5)	619	(52.6)
Mean	64.1		64.5		64.3	
SD	8.5		8.4		8.4	
Median	65.0		65.0		65.0	
Range	31 to 87		37 to 85		31 to 87	
Race						
American Indian Or Alaska Native	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Asian	107	(18.1)	107	(18.2)	214	(18.2)
Black Or African American	0	(0.0)	3	(0.5)	3	(0.3)
Multiple	4	(0.7)	1	(0.2)	5	(0.4)
American Indian Or Alaska Native White	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Mestiza	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Mixed Race	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
White Black Or African American	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
Other	6	(1.0)	2	(0.3)	8	(0.7)
White	450	(76.3)	455	(77.5)	905	(76.9)
Missing	22	(3.7)	19	(3.2)	41	(3.5)
Age (Years)						
< 70	420	(71.2)	416	(70.9)	836	(71.0)
≥ 70	170	(28.8)	171	(29.1)	341	(29.0)
Age (Years)						
< 65	285	(48.3)	273	(46.5)	558	(47.4)
65 - 74	250	(42.4)	248	(42.2)	498	(42.3)
75 - 84	52	(8.8)	64	(10.9)	116	(9.9)
85+	3	(0.5)	2	(0.3)	5	(0.4)

Fonte: Extraído de referência 3

Tabela 8: Características clínicas das populações do estudo KEYNOTE-091

	Pembrolizumab		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Stage at Baseline per AJCC V7						
IB	85	(14.4)	87	(14.8)	172	(14.6)
II	330	(55.9)	338	(57.6)	668	(56.8)
IIIA	175	(29.7)	160	(27.3)	335	(28.5)
IV	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.2)
Adjuvant Chemotherapy						
No	84	(14.2)	83	(14.1)	167	(14.2)
Yes	506	(85.8)	504	(85.9)	1,010	(85.8)
PD-L1 Status (Stratification)						
<1%	233	(39.5)	232	(39.5)	465	(39.5)
1-49%	189	(32.0)	190	(32.4)	379	(32.2)
≥50%	168	(28.5)	165	(28.1)	333	(28.3)
Smoking Status						
Never Smoker	87	(14.7)	66	(11.2)	153	(13.0)
Former Smoker	428	(72.5)	431	(73.4)	859	(73.0)
Current Smoker	75	(12.7)	90	(15.3)	165	(14.0)
Baseline ECOG						
0	380	(64.4)	343	(58.4)	723	(61.4)
1	210	(35.6)	244	(41.6)	454	(38.6)
Histology						
Squamous	192	(32.5)	224	(38.2)	416	(35.3)
Non-squamous	398	(67.5)	363	(61.8)	761	(64.7)
EGFR Mutation Status						
N	218	(36.9)	216	(36.8)	434	(36.9)
Y	39	(6.6)	34	(5.8)	73	(6.2)
Unknown	333	(56.4)	337	(57.4)	670	(56.9)
ALK Mutation Status						
N	226	(38.3)	190	(32.4)	416	(35.3)
Y	7	(1.2)	7	(1.2)	14	(1.2)
Unknown	357	(60.5)	390	(66.4)	747	(63.5)

Fonte: Extraído de referência 3

Eficácia

Sobrevivência global

Em IA3 (24 de Janeiro de 2023), na população global, quando se tinham observado 290 mortes, das 451 mortes estimadas como necessárias (64,4%), 136/590 mortes (23,1%) no grupo pembrolizumab, e 154/587 mortes (26,2%) no grupo controlo, a mediana de sobrevivência global ainda não tinha sido atingida em nenhum dos braços de tratamento (razão de riscos de 0,87; IC95% 0,69 a 1,10; p= 0,1179), não tendo sido atingido o limiar de significância estatística.

Estes dados podem ser observados na Tabela 9 e Figura 3.

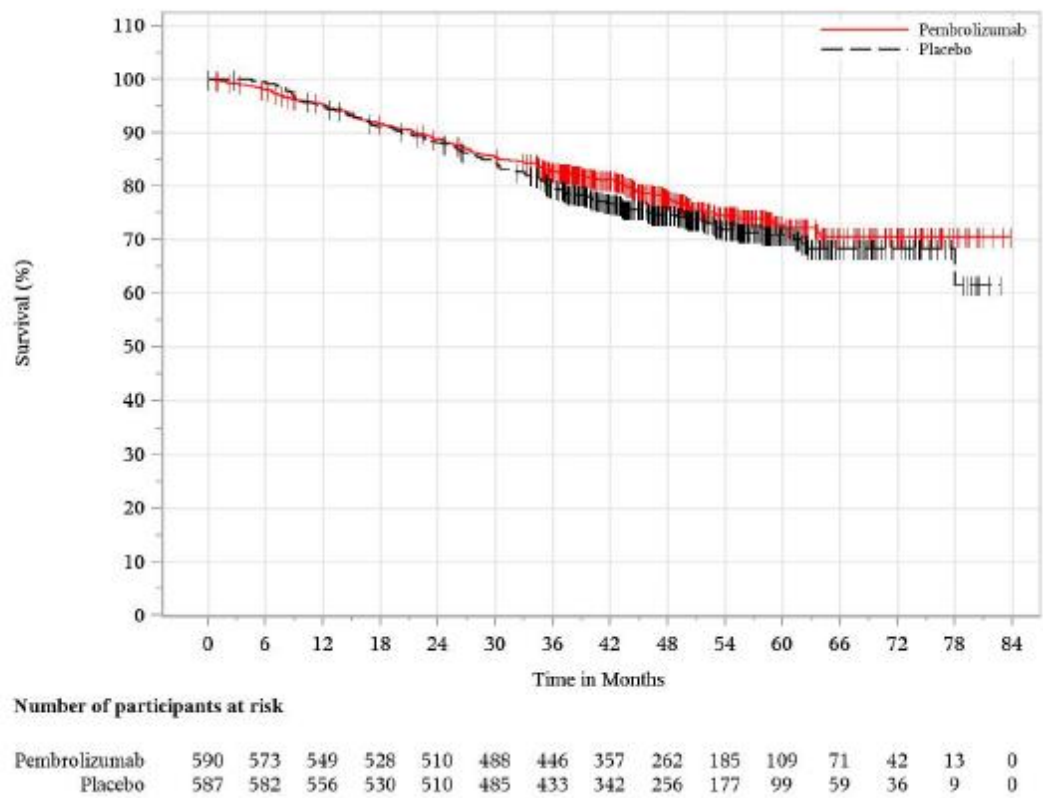
Tabela 9: Sobrevivência global

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months	Median OSa (Months) (95% CI)	OS Rate at Month 12 in % ^a (95% CI)	vs. Placebo	
							Hazard Ratio ^b (95% CI) ^b	p-Value ^c
Pembrolizumab	590	136 (23.1)	26573.5	0.5	Not Reached (., .)	95.2 (93.1, 96.7)	0.87 (0.69, 1.10)	0.11792
Placebo	587	154 (26.2)	26213.6	0.6	Not Reached (77.9, .)	95.2 (93.1, 96.7)	---	---

^a From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
^b Based on the multivariate Cox regression model with treatment adjusted by the following covariates: stage (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1 status (≥50% vs. 1-49% vs. <1%), adjuvant chemotherapy (yes vs. no), region (Western Europe vs. Eastern Europe vs. Rest of World vs. Asia), histology (squamous vs. non-squamous), and smoking status (never vs. former/current).
^c One-sided p-value based on the Wald Test in the multivariate Cox regression model.
Database Cutoff Date: 24JAN2023

Fonte: Extraído de referência 3

Figura 3: Sobrevivência global



Fonte: Extraído de referência 3

Sobrevivência livre de doença

Em IA2 (20 de Setembro de 2021), na população global, quando se tinham observado 472 eventos DFS, 212/590 eventos DFS (35,9%) no grupo pembrolizumab, e 260/587 eventos DFS (44,3%) no grupo controlo, a mediana de sobrevivência livre de doença era de 53,6 meses (IC95% 39,2 a NE) no grupo pembrolizumab, e de 42,0 meses (31,3 a NE) no grupo controlo, uma diferença de 11,6 meses (razão de riscos de 0,76; IC95% 0,63 a 0,91; $p = 0,00143$), tendo sido atingido o limiar de significância estatística em IA2 ($p = 0,00564$).

Em IA3 (24 de Janeiro de 2023), na população global, quando se tinham observado 561 eventos DFS, 264/590 eventos DFS (44,7%) no grupo pembrolizumab, e 297/587 eventos DFS (50,6%) no grupo controlo, a mediana de sobrevivência livre de doença era de 53,8 meses (IC95% 46,2 a 67,0) no grupo pembrolizumab, e de 43,0 meses (35,0 a 51,6) no grupo controlo, uma diferença de 10,8 meses (razão de riscos de 0,81; IC95% 0,68 a 0,96; p nominal= 0,00812).

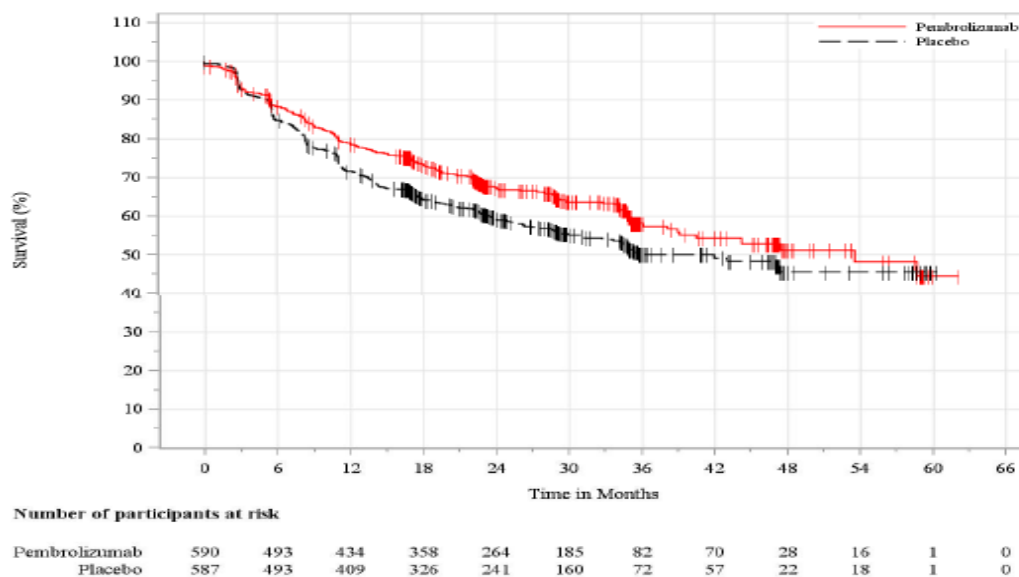
Estes dados podem ser observados na Tabela 10 e Figura 4.

Tabela 10: Sobrevivência livre de doença na população global (IA2)

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/100 Person-Months	Median DFS ^a (Months) (95% CI)	DFS Rate at Month 12 in % ^a (95% CI)	vs. Placebo	
							Hazard Ratio ^b (95% CI) ^b	p-Value ^c
Pembrolizumab	590	212 (35.9)	13872.6	1.5	53.6 (39.2, .)	78.7 (75.1, 81.9)	0.76 (0.63, 0.91)	0.00143
Placebo	587	260 (44.3)	13089.8	2.0	42.0 (31.3, .)	71.6 (67.7, 75.1)	---	---
^a From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.								
^b Based on the multivariate Cox regression model with treatment adjusted by the following covariates: stage (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1 status ($\geq 50\%$ vs. 1-49% vs. $<1\%$), adjuvant chemotherapy (yes vs. no), region (Western Europe vs. Eastern Europe vs. Rest of World vs. Asia), histology (squamous vs. non-squamous), and smoking status (never vs. former/current).								
^c One-sided p-value based on the permutation test with multivariate Cox regression model.								
Database Cutoff Date: 20SEP2021								

Fonte: Extraído de referência 2

Figura 4: Sobrevivência livre de doença na população global (IA2)



Fonte: Extraído de referência 2

Em IA3 (24 de Janeiro de 2023), na população PD-L1 fortemente positiva (DFS, população CPS $\geq$ 50%), quando se tinham observado 140 eventos DFS, 65/590 eventos DFS (38,7%) no grupo pembrolizumab, e 75/587 eventos DFS (45,5%) no grupo controlo, a mediana de sobrevivência livre de doença era de 67,0 meses (IC95% 47,8 a NE) no grupo pembrolizumab, e de 47,6 meses (36,4 a NE) no grupo controlo (razão de riscos de 0,83; IC95% 0,59 a 1,16; p nominal= 0,13499), uma diferença que não atingiu o limiar de significância estatística (p= 0,01038).

Estes dados podem ser observados na Tabela 11 e Figura 5.

Tabela 11: Sobrevivência livre de doença na população PD-L1 fortemente positiva, CPS $\geq$ 50% (IA3)

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months	Median DFSa (Months) (95% CI)	DFS Rate at Month 12 in % ^a (95% CI)	vs. Placebo	
							Hazard Ratio ^b (95% CI) ^b	p-Value ^c
Pembrolizumab	168	65 (38.7)	5331.0	1.2	67.0 (47.8, .)	79.0 (71.9, 84.5)	0.83 (0.59, 1.16)	0.13499
Placebo	165	75 (45.5)	5335.7	1.4	47.6 (36.4, .)	74.5 (67.1, 80.5)	---	---

^a From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

^b Based on the multivariate Cox regression model with treatment adjusted by the following covariates: stage (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1 status ($\geq$ 50% vs. 1-49% vs. <1%), adjuvant chemotherapy (yes vs. no), region (Western Europe vs. Eastern Europe vs. Rest of World vs. Asia), histology (squamous vs. non-squamous), and smoking status (never vs. former/current).

^c One-sided p-value based on the permutation test with multivariate Cox regression model.

Database Cutoff Date: 24JAN2023

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi uma medida exploratória, que não foi formalmente testada, tendo sido avaliada pelos questionários EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, e EQ-5D.

Devido à natureza exploratória das análises, os resultados não são interpretáveis.

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 556/580 doentes (95,9%) no grupo pembrolizumab, e em 529/581 doentes (91,0%) no caso do grupo controlo (risco relativo 1,053; IC95% 1,021 a 1,086; p nominal= 0,0010).

Observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5, em 198/580 doentes (34,1%) no grupo pembrolizumab, e em 150/581 doentes (25,8%) no caso do grupo controlo (risco relativo 1,322; IC95% 1,106 a 1,580; p nominal= 0,0021).

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 116/580 doentes (20,0%) no grupo pembrolizumab, e 34/581 doentes (5,9%) no caso do grupo controlo (risco relativo 3,418; IC95% 2,374 a 4,921; p nominal< 0,0001).

Observaram-se mortes por eventos adversos em 4/580 doentes (0,7%) no grupo pembrolizumab, e em 0/581 doentes (0,0%) no caso do grupo controlo (risco relativo 9,016; IC95% 0,487 a 167,08; p nominal= 0,140).

Um resumo dos eventos adversos mais frequentes está descrito na Tabela 12.

Tabela 12: Eventos adversos

	Pembrolizumab		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	580		581	
with one or more adverse events	556	(95.9)	529	(91.0)
with no adverse events	24	(4.1)	52	(9.0)
Weight increased	132	(22.8)	168	(28.9)
Pruritus	125	(21.6)	74	(12.7)
Hypothyroidism	120	(20.7)	27	(4.6)
Arthralgia	107	(18.4)	72	(12.4)
Diarrhoea	106	(18.3)	83	(14.3)
Fatigue	96	(16.6)	89	(15.3)
Cough	87	(15.0)	98	(16.9)
Hypertension	67	(11.6)	74	(12.7)
Dyspnoea	66	(11.4)	72	(12.4)
Hyperthyroidism	62	(10.7)	17	(2.9)
Every participant is counted a single time for each applicable specific adverse event. 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, serious adverse events up to 90 days of last dose and Adverse Events of Special Interest (AESI) up to 90 days of last dose are included. MedDRA preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded. Database Cutoff Date: 24JAN2023				

Fonte: Extraído de referência 3

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de pembrolizumab foi depois analisado para cada medida de resultado (Tabela 13).

Tabela 13. Benefício adicional por medida de resultado

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo	Exequibilidade da comparação
Sobrevivência global	9	Pembrolizumab	Vigilância ativa	Não provado	Sem diferença estatística	NA
Qualidade de vida	9	Pembrolizumab	Vigilância ativa	Não provado	Sem diferença estatística*	NA
Sobrevivência livre de doença	6	Pembrolizumab	Vigilância ativa	Sugerido		
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Pembrolizumab	Vigilância ativa	Não provado*	Sem diferença estatística*	NA
Interrupção do tratamento por eventos adversos	8	Pembrolizumab	Vigilância ativa	Não provado*	Sem diferença estatística*	NA
Taxa de eventos adversos de grau 3 e 4	7	Pembrolizumab	Vigilância ativa	Não provado*	Sem diferença estatística*	NA
Taxa de eventos adversos	6	Pembrolizumab	Vigilância ativa	Não provado*	Sem diferença estatística*	NA

* Não controladas para um erro de tipo I. Observou-se maior dano em todas as medidas de segurança, mas não foram formalmente testadas. A qualidade de vida foi uma medida exploratória. A probabilidade de um falso positivo, tendo em conta a testagem de pelo menos 7 variáveis (4 de segurança, 3 de qualidade de vida - EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, e EQ-5D) é $1-(1-0,05)^7$, ou seja, é de 30,2%

7. Qualidade da evidência submetida

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

A certeza da evidência foi classificada como moderada para a medida de resultado sobrevivência livre de doença, e como baixa para todas as outras medidas de resultado (Tabela 14).

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

Tabela 14: Avaliação da certeza de resultados

	Risco de viés											
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de resultado incompletos	Reporte seletivo de resultados	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Erro de tipo I	Certeza da evidência	Nº de estudos
Sobrevivência global	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Não*	Não***	NA	Sim	Baixa	1
Qualidade de vida	Sim	Sim	Sim	Não ^Δ	Sim	Sim	Não*	Não***	NA	Não ^β	Baixa	1
Sobrevivência livre de eventos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	NA	Sim	Moderada	1
Mortalidade relacionada com o medicamento	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	NA	Não ^β	Baixa	1
Interrupção do tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	NA	Não ^β	Baixa	1
Taxa de eventos adversos de grau 3 e 4	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	NA	Não ^β	Baixa	1
Taxa de eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	NA	Não ^β	Baixa	1

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

* Estado de mutação EGFR desconhecido em 56,9% quando a indicação é em doentes sem mutações tumorais positivas EGFR; ** Dados imaturos; ***Intervalo de confiança a 95% inclui o valor nulo; ^β não controlado para multiplicidade;

^Δ Na semana 48, questionários EORTC foram completados em 77,9% no grupo pembrolizumab, e 84,9% no grupo controlo

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Avaliou-se o benefício adicional de pembrolizumab “*em monoterapia para o tratamento adjuvante de adultos com carcinoma do pulmão de células não-pequenas com risco elevado de recorrência e sem mutações tumorais positivas EGFR, após ressecção completa e quimioterapia contendo platina*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de pembrolizumab numa única população (doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas, ressecável, com elevado risco de recorrência, e sem mutações tumorais positivas EGFR), em que a intervenção era pembrolizumab em monoterapia após ressecção completa e quimioterapia contendo platina, e o comparador era vigilância ativa após ressecção completa e quimioterapia contendo platina.

O TAIM submeteu o *Clinical Study Report* (CSR) do estudo P091V02MK3475 (PEARLS/KEYNOTE 091). O estudo KEYNOTE-091, foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 209 centros, de 29 países, de fase 3, aleatorizado, controlado por placebo, que incluiu 1.177 doentes com cancro do pulmão de células não-pequenas, estádios IB a IIIA, após ressecção cirúrgica completa, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem pembrolizumab, na dose de 200 mg, a cada 3 semanas, durante um ano [18 ciclos] (n= 590), ou placebo (n= 588), e avaliou a sobrevivência livre de doença. Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação.

O estudo incluiu doentes adultos (≥ 18 anos), com cancro do pulmão de células não-pequenas, histologicamente confirmado, estadio IB (≥ 4 cm), estadio II, ou estadio IIIA (TMN, 7ª Edição), após ressecção cirúrgica completa, com amostra tumoral disponível para avaliação de expressão PD-L1. Não era mandatório o tratamento com quimioterapia adjuvante, mas era recomendado (estadio IA), ou fortemente recomendado (II e IIIA), até um máximo de 4 ciclos. Foram incluídos doentes com estado funcional ECOG de 0 ou 1. Foram excluídos, os doentes que receberam previamente quimioterapia ou radioterapia neoadjuvante, ou que tivessem recebido tratamento com anti-PD-1, anti-PDL1/2, anti-CD137, moduladores CTLA-4, ou outros agentes imunomoduladores. Do total, 14,6% tinha doença em estadio IB, 56,8% em estadio II, e 28,5% em estadio IIIA; 39,5% apresentavam PD-L1 inferior a 1%, 32,2% PD-L1 entre 1% e 49%, e 28,3% PD-L1 superior ou igual a 50%; apresentavam mutação EGFR 6,2%, sendo o estado de mutação EGFR desconhecido em 56,9%; tinham recebido quimioterapia adjuvante 85,8%; sem diferenças entre grupos de tratamento. Nos grupos pembrolizumab e controlo, respetivamente,

32,5% e 38,2% apresentava carcinoma de células escamosas, e 67,5% e 61,8% carcinoma de células não escamosas; 35,6% e 41,6% tinha estado funcional ECOG de 1; apresentava mutação ALK 1,2% e 1,2%, e estado de mutação ALK desconhecido 60,5% e 66,4%. De notar que, uma vez que a indicação em avaliação se refere a doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas, sem mutações tumorais positivas EGFR, após ressecção completa e quimioterapia contendo platina, e que em 56,9% o estado de mutação EGFR era desconhecido, não é possível assegurar que a população incluída no estudo KEYNOTE-091 coincide com a população de interesse, em relação à mutação EGFR. Uma vez que, do total, 85,8% dos doentes tinham recebido quimioterapia adjuvante, foi considerado que, em relação ao tratamento adjuvante, a população incluída no estudo KEYNOTE-091 era razoavelmente representativa da população de interesse.

O TAIM implementou medidas de mitigação do risco de viés que, foram consideradas adequadas: os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem pembrolizumab, na dose de 200 mg, a cada 3 semanas, durante um ano [18 ciclos] (n= 590), ou placebo (n= 588), 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 estado PD-L1 (0% vs. 1-49% vs. ≥50%), estadio da doença (IB vs. II vs. IIIA), quimioterapia adjuvante (sim vs. não), e região (Europa ocidental vs. Europa oriental vs. Ásia vs. Resto do Mundo). O estudo foi realizado em tripla ocultação, pelo que promotor, doentes, investigadores e monitores não tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados.

As análises de eficácia utilizaram a população intenção de tratar. Considerou-se que as análises de eficácia utilizando esta população eram adequadas.

O estudo previa a realização de duas análises interinas e uma análise final de sobrevivência livre de doença (DFS): a primeira análise interina de DFS na população global teria lugar quando tivessem ocorrido 311 eventos DFS; a segunda análise interina DFS teria lugar quando tivessem ocorrido 415 eventos DFS; e a análise final DFS teria lugar quando tivessem ocorrido 519 eventos DFS. A sobrevivência global seria testada em 5 análises interinas: a três análises de DFS, e mais duas análises interinas e uma análise final de sobrevivência global. A IA4 teria lugar quando tivessem ocorrido 353 mortes; A IA5 quando tivessem ocorrido 403 mortes; e a análise final de sobrevivência global quando tivessem ocorrido 451 mortes.

O estudo foi fortemente controlado para um erro de tipo I, relacionado com a análise das medidas de resultado primária e secundária, e com as análises interinas. 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 Hwang-Shih-DeCani com gama =-4. O estudo foi controlado para multiplicidade, devido às múltiplas hipóteses, usando o método gráfico de Maurer e Bretz, e ajustamento de Bonferroni. Inicialmente, um alfa (unilateral) de 0,025 foi desdobrado, sendo alocado um alfa de 0,0125 ao teste do DFS na população global e um alfa de 0,0125 ao teste do DFS na população fortemente positiva (DFS, população CPS $\geq$ 50%). Se a hipótese nula fosse rejeitada na população fortemente positiva (DFS, população CPS $\geq$ 50%), o alfa (0,0125) era totalmente alocado para testar a hipótese DFS na população positiva (população CPS $\geq$ 1%). A hipótese DFS na população global podia ser testada a um alfa de 0,025, se a hipótese nula fosse rejeitada na população fortemente positiva (DFS, população CPS $\geq$ 50%), e na população positiva (população CPS $\geq$ 1%). Os testes de sobrevivência global na população global e população fortemente positiva (DFS, população CPS $\geq$ 50%), só podiam ser efetuados se a hipótese nula de DFS fosse rejeitada na população global.

Em geral, a aleatorização parece ter conseguido equilibrar as características dos doentes: em termos de características demográficas, a idade média era de 64,3 anos, 47,4% tinha 65 anos ou mais, 68,3% eram do sexo masculino, 76,9% era de raça branca, e 18,2% eram de raça asiática, sem diferenças entre grupos de tratamento. Em termos de características clínicas, 14,6% tinha doença em estadio IB, 56,8% em estadio II, e 28,5% em estadio IIIA; 39,5% apresentavam PD-L1 inferior a 1%, 32,2% PD-L1 entre 1% e 49%, e 28,3% PD-L1 superior ou igual a 50%; apresentavam mutação EGFR 6,2%, sendo o estado de mutação EGFR desconhecido em 56,9%; tinham recebido quimioterapia adjuvante 85,8%; sem diferenças entre grupos de tratamento. Contudo, menos doentes no grupo pembrolizumab apresentava carcinoma de células escamosas (32,5% e 38,2%), e estado funcional ECOG de 1 (35,6% e 41,6%). O impacto destas diferenças nos resultados é desconhecido.

Em termos de resultados, pembrolizumab como tratamento adjuvante, esteve associado a benefício adicional em termos de sobrevivência livre de doença: Em IA2 (20 de Setembro de 2021), na população global, quando se tinham observado 472 eventos DFS, 212/590 eventos DFS (35,9%) no grupo pembrolizumab, e 260/587 eventos DFS (44,3%) no grupo controlo, a mediana de sobrevivência livre de doença era de 53,6 meses (IC95% 39,2 a NE) no grupo pembrolizumab, e de 42,0 meses (31,3 a NE)

no grupo controlo, uma diferença de 11,6 meses (razão de riscos de 0,76; IC95% 0,63 a 0,91; $p = 0,00143$), tendo sido atingido o limiar de significância estatística em IA2 ($p = 0,00564$).

Em IA3 (24 de Janeiro de 2023), na população global, em termos de sobrevivência global, não se observavam diferenças entre grupos de tratamento com significado estatístico, mas os dados eram ainda imaturos: quando se tinham observado 290 mortes, das 451 mortes estimadas como necessárias (64,4%), 136/590 mortes (23,1%) no grupo pembrolizumab, e 154/587 mortes (26,2%) no grupo controlo, a mediana de sobrevivência global ainda não tinha sido atingida em nenhum dos braços de tratamento (razão de riscos de 0,87; IC95% 0,69 a 1,10; $p = 0,1179$), não tendo sido atingido o limiar de significância estatística.

Em termos de segurança, pembrolizumab em monoterapia após ressecção completa e quimioterapia contendo platina esteve associado a maior toxicidade do que vigilância ativa após ressecção completa e quimioterapia contendo platina: observaram-se eventos adversos em 556/580 doentes (95,9%) no grupo pembrolizumab, e em 529/581 doentes (91,0%) no caso do grupo controlo (risco relativo 1,053; IC95% 1,021 a 1,086; p nominal = 0,0010). Observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5, em 198/580 doentes (34,1%) no grupo pembrolizumab, e em 150/581 doentes (25,8%) no caso do grupo controlo (risco relativo 1,322; IC95% 1,106 a 1,580; p nominal = 0,0021). Descontinuaram tratamento por eventos adversos 116/580 doentes (20,0%) no grupo pembrolizumab, e 34/581 doentes (5,9%) no caso do grupo controlo (risco relativo 3,418; IC95% 2,374 a 4,921; p nominal < 0,0001). Observaram-se mortes por eventos adversos em 4/580 doentes (0,7%) no grupo pembrolizumab, e em 0/581 doentes (0,0%) no caso do grupo controlo (risco relativo 9,016; IC95% 0,487 a 167,08; p nominal = 0,140).

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de pembrolizumab “*em monoterapia para o tratamento adjuvante de adultos com carcinoma do pulmão de células não-pequenas com risco elevado de recorrência e sem mutações tumorais positivas EGFR, após ressecção completa e quimioterapia contendo platina*”.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de pembrolizumab em monoterapia após ressecção completa e quimioterapia contendo platina, em relação a vigilância ativa após ressecção completa e quimioterapia contendo platina.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo multicêntrico (KEYNOTE-091), que teve lugar em 209 centros, de 29 países, de fase 3, aleatorizado, controlado por placebo, que incluiu 1.177 doentes com cancro do pulmão de células não-pequenas, estádios IB a IIIA, após ressecção cirúrgica completa, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem pembrolizumab, na dose de 200 mg, a cada 3 semanas, durante um ano [18 ciclos] (n= 590), ou placebo (n= 588), mostrou uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo pembrolizumab, em relação ao efeito do tratamento na sobrevivência livre de doença: em IA2 (20 de Setembro de 2021), na população global, quando se tinham observado 472 eventos DFS, 212/590 eventos DFS (35,9%) no grupo pembrolizumab, e 260/587 eventos DFS (44,3%) no grupo controlo, a mediana de sobrevivência livre de doença era de 53,6 meses (IC95% 39,2 a NE) no grupo pembrolizumab, e de 42,0 meses (31,3 a NE) no grupo controlo, uma diferença de 11,6 meses (razão de riscos de 0,76; IC95% 0,63 a 0,91; p = 0,00143), tendo sido atingido o limiar de significância estatística em IA2 (p= 0,00564).

- Não foram demonstradas diferenças entre grupos de tratamento em relação a qualidade de vida, ou sobrevivência global mas, à data de corte, os dados de sobrevivência global eram imaturos: em IA3 (24 de Janeiro de 2023), na população global, em termos de sobrevivência global, quando se tinham observado 290 mortes, das 451 mortes estimadas como necessárias (64,4%), 136/590 mortes (23,1%) no grupo pembrolizumab, e 154/587 mortes (26,2%) no grupo controlo, a mediana de sobrevivência global ainda não tinha sido atingida em nenhum dos braços de tratamento (razão de riscos de 0,87; IC95% 0,69 a 1,10; p= 0,1179), não tendo sido atingido o limiar de significância estatística.

Em termos de segurança, pembrolizumab em monoterapia após ressecção completa e quimioterapia contendo platina esteve associado a maior toxicidade do que vigilância ativa após ressecção completa e quimioterapia contendo platina: observaram-se eventos adversos em 556/580 doentes (95,9%) no grupo pembrolizumab, e em 529/581 doentes (91,0%) no caso do grupo controlo (risco relativo 1,053; IC95% 1,021 a 1,086; p nominal= 0,0010); observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5, em 198/580 doentes (34,1%) no grupo pembrolizumab, e em 150/581 doentes (25,8%) no caso do grupo controlo (risco relativo 1,322; IC95% 1,106 a 1,580; p nominal= 0,0021); descontinuaram tratamento por eventos adversos 116/580 doentes (20,0%) no grupo pembrolizumab, e 34/581 doentes (5,9%) no caso do grupo controlo (risco relativo 3,418; IC95% 2,374 a 4,921; p nominal< 0,0001); observaram-se mortes por eventos adversos em 4/580 doentes (0,7%) no grupo pembrolizumab, e em 0/581 doentes (0,0%) no caso do grupo controlo (risco relativo 9,016; IC95% 0,487 a 167,08; p nominal= 0,140).

10. Avaliação económica

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Keytruda (pembrolizumab), procedeu-se à análise do impacto orçamental para avaliar os respetivos custos face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

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

11. Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de pembrolizumab *“em monoterapia para o tratamento adjuvante de adultos com carcinoma do pulmão de células não-pequenas com risco elevado de recorrência e sem mutações tumorais positivas EGFR, após ressecção completa e quimioterapia contendo platina”*.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de pembrolizumab em monoterapia após ressecção completa e quimioterapia contendo platina, em relação a vigilância ativa após ressecção completa e quimioterapia contendo platina.

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. Prada L, Almodôvar T. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutica. Pembrolizumab. INFARMED IP. 26 de Julho de 2024
2. Clinical Study Report (IA2). A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early-stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS). KEYNOTE-091. 4 March 2022
3. Clinical Study Report (IA3). A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early-stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS). KEYNOTE-091. 3 July 2023