

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

KEYTRUDA (PEMBROLIZUMAB)

Em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab, para o tratamento de cancro do colo do útero persistente, recorrente ou metastático, em adultas cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1

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

24/07/2023

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 18/07/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Pembrolizumab

Nome do medicamento: Keytruda

Apresentações:

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

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

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Keytruda, em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab, está indicado para o tratamento em primeira linha de cancro do colo do útero persistente, recorrente ou metastático, em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1 .

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA: O medicamento Keytruda (Pembrolizumab) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para tratamento em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab, para o tratamento de cancro do colo do útero persistente, recorrente ou metastático, em adultas cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1 .

Face ao comparador quimioterapia com ou sem bevacizumab, pembrolizumab em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab foi indicativo de valor terapêutico acrescentado não quantificável na população de doentes com cancro do colo do útero persistente, recorrente ou metastático, em adultas cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1 , em primeira linha de tratamento.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO: o benefício adicional de pembrolizumab em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab em segunda linha e posteriores é desconhecido. Assim, o regime de pembrolizumab em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab não foi financiado no tratamento de segunda linha e posteriores.

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 colo do útero (CCU) ocorre na zona de transformação do cervix, mais frequentemente com células epiteliais. O carcinoma espinocelular é o tipo mais comum (70-80% dos diagnósticos), ocorrendo também na forma de adenocarcinoma (25% dos diagnósticos), carcinoma neuroendócrino de pequenas células e outros tipos histológicos mais raros.

Existe uma ligação causal entre a infeção persistente com subtipos de papiloma vírus humano (HPV), mais frequentemente HPV-16 e HPV-18. A progressão de alterações das células epiteliais ocorre desde neoplasia cervical intraepitelial grau 1, passando pelo grau 3, após o qual surge CCU invasivo.

Em Portugal, é estimada uma incidência de 9,9 casos por 100.000 habitantes, e uma mortalidade de 2,0 mortes por 100.000 habitantes, o que se traduziu em 865 novos casos e 379 mortes em 2020. A prevalência a 5 anos está estimada em 46,66 por 100.000 habitantes.

Nos EUA, aproximadamente, 56% de todos os carcinomas invasivos do colo do útero foram diagnosticados em estadio localizado, o estadio regional foi responsável por 34% e os 10% restantes do total de casos foram diagnosticados com doença à distância.² Em Portugal, a distribuição por estadio ao diagnóstico é desconhecida, podendo variar substancialmente da americana, por diferenças importantes a nível de rastreio e vacinação HPV. Doentes com cancro do colo do útero podem desenvolver recorrência pélvica, metástases à distância ou uma combinação de ambas. Uma taxa de recorrência de 10-20% foi relatada após cirurgia ou radioterapia em mulheres com estádios precoces

(IB-IIA) sem evidência de envolvimento ganglionar, enquanto até 70% das doentes com metástases ganglionares e/ou tumores localmente avançados irão recidivar. A maioria das recorrências ocorre dentro de 2 anos após o diagnóstico.

É estimado que o CCU corresponda a cerca de 85 DALYs por 100.000 habitantes e cerca de 4,25 YLDs por 100.000 habitantes.

A doença metastática é frequentemente sintomática e fatal para as doentes. O tratamento recomendado é a quimioterapia paliativa - para diminuição dos sintomas e melhoria da qualidade de vida. Nestes casos, a sobrevida a 5 anos está estimada em 16,5%, e a sobrevida mediana de 8 – 13 meses.

As doentes com doença recorrente têm um prognóstico de sobrevida a 10 anos que varia entre 77% e 0%, consoante o tamanho e localização da recorrência.

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. KEYTRUDA 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 paclitaxel é um citostático que promove a união dos microtúbulos a partir dos dímeros de tubulina, estabilizando os microtúbulos e evitando a despolimerização. Esta estabilidade resulta na inibição da reorganização dinâmica normal da rede de microtúbulos que é essencial para as funções vitais celulares mitóticas e da interfase. Além disto, o paclitaxel induz conjuntos ou "feixes" anormais de microtúbulos ao longo do ciclo celular e ásteres múltiplos de microtúbulos durante a mitose.

A cisplatina ou cis-diaminodicloroplatina (II) é um agente antineoplásico, citotóxico, do grupo dos alquilantes. É um composto inorgânico, de coordenação planar, que contém um átomo central de platina rodeado por dois átomos de cloro e dois grupos amónia. A sua atividade antitumoral é atribuída à ligação ao DNA, com formação de adutos, originando ligações intra e intercadeias que induzem alterações estruturais. O seu efeito citotóxico é, assim, causado pela inibição da transcrição e replicação, induzindo a apoptose. A carboplatina ou cis-diamino(ciclobutano-1,1-dicarboxilato-O,O')platina (II) foi desenvolvida após investigação sistemática por sais de platina com perfil de toxicidade mais favorável e é estruturalmente diferente da cisplatina por ter um grupo carboxilato em vez do grupo cloro da cisplatina.

Dupletos à base de cisplatina com topotecano ou paclitaxel demonstraram superioridade relativamente à monoterapia com cisplatina em termos de taxa de resposta e PFS.^{7,8} Cisplatina combinada com topotecano mostrou OS superior em comparação com a cisplatina isolada. Ambos os ensaios também demonstraram que a taxa de resposta foi claramente inferior em doentes previamente expostos a quimiorradioterapia. Além disso, uma análise retrospectiva sugeriu que raça negra, localização pélvica em vez de não pélvica, PS 1 ou 2 e primeira recidiva dentro de 1 ano após o diagnóstico também podem ser fatores de mau prognóstico associados a pior resposta.

Um grande estudo aleatorizado de fase 3 (GOG-204) comparando quatro dupletos à base de cisplatina (com paclitaxel, topotecano, gemcitabina ou vinorelbina) não conseguiu demonstrar a superioridade de nenhum destes regimes. No entanto, paclitaxel-cisplatina apresentou a maior taxa de resposta (29%), medianas de PFS e OS mais longas (5,8 e 12,8 meses) e foi considerado o regime preferencial com base no equilíbrio entre eficácia e toxicidade [II, B].

A neoangiogénese tumoral desempenha um papel significativo na progressão do carcinoma do colo do útero e tem sido associada a pior prognóstico. O bevacizumab previne a angiogénese tumoral ao bloquear o fator de crescimento endotelial. O estudo GOG-240, aleatorizado de fase 3, explorou a adição de bevacizumab à quimioterapia, com um desenho fatorial 2x2, em que a OS foi o endpoint primário. Doentes com estágio primário IVB ou recorrente/persistente, bom PS (0 ou 1) e doença mensurável foram aleatorizadas para paclitaxel–cisplatina ou paclitaxel–topotecano, ambos com ou sem bevacizumab. Duas conclusões principais foram obtidas: primeiro, a OS mediana é significativamente prolongada pela adição de bevacizumab (16,8 versus 13,3 meses; HR 0,765; 95% IC: 0,62–0,95; P=0,0068) e o segundo duplete sem platina é não superior a cisplatina-paclitaxel, mesmo na

população previamente tratada com cisplatina. Doentes tratadas com bevacizumab apresentaram maior risco de hipertensão grau 2 (25% versus 1,8%), eventos tromboembólicos venosos de grau 3 (8,2% versus 1,8%) e fístulas grau 2 (8,6% versus 1%).

A combinação de paclitaxel e carboplatina pode ser considerada uma alternativa para doentes que não são candidatas a cisplatina. Embora um ensaio clínico aleatorizado japonês que comparou os dois regimes tenha mostrado eficácia semelhante, a combinação com cisplatina foi superior à carboplatina em doentes sem exposição prévia à cisplatina.

Paclitaxel e cisplatina combinados com bevacizumab são considerados o regime de primeira linha preferido em doentes com cancro do colo do útero metastático ou recorrente com base no equilíbrio entre eficácia e perfil de toxicidade [evidência I, A].

Em doentes que progridem após terapêutica de primeira linha, diferentes agentes citostáticos, incluindo vinorelbina, topotecano, gemcitabina ou nab-paclitaxel foram avaliados. No entanto, as taxas de resposta são baixas e a duração das respostas é curta. Portanto, não existe nenhuma recomendação sobre o tratamento de segunda linha mais eficaz.

Adequação das apresentações à posologia¹

Não aplicável.

Horizonte temporal¹

No estudo P826V01MK3475, na primeira análise interina (data de corte de 3 de maio de 2021) o tempo mediano de seguimento foi de 18,3 meses no braço de tratamento com pembrolizumab e 16,3 meses no braço de tratamento com placebo. Tendo em conta a metodologia adotada no estudo, está prevista uma segunda análise aos 30 meses (análise final da PFS e segunda análise interina da OS) e uma análise final da OS aos 40 meses. O horizonte temporal não deverá ser inferior a 48 meses.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento¹

Em Portugal, é estimada uma incidência de 9,9 casos por 100.000 habitantes, e uma mortalidade de 2,0 mortes por 100.000 habitantes, o que se traduziu em 865 novos casos e 379 mortes em 2020. A prevalência a 5 anos está estimada em 46,66 por 100.000 habitantes.

Nos EUA, aproximadamente, 56% de todos os carcinomas invasivos do colo do útero foram diagnosticados em estadio localizado, o estadio regional foi responsável por 34% e os 10% restantes do total de casos foram diagnosticados com doença à distância. Em Portugal, a distribuição por estadio ao diagnóstico é desconhecida, podendo variar substancialmente da americana, por diferenças importantes a nível de rastreio e vacinação HPV. Doentes com cancro do colo do útero podem desenvolver recorrência pélvica, metástases à distância ou uma combinação de ambas. Uma taxa de recorrência de 10-20% foi relatada após cirurgia ou radioterapia em mulheres com estádios precoces (IB-IIA) sem evidência de envolvimento ganglionar, enquanto até 70% das doentes com metástases ganglionares e/ou tumores localmente avançados irão recidivar. A maioria das recorrências ocorre dentro de 2 anos após o diagnóstico.

A indicação em avaliação é omissa relativamente à linha terapêutica para doença persistente, recorrente ou metastática. A evidência apresentada só permite avaliar eficácia de pembrolizumab em associação com quimioterapia, com ou sem bevacizumab, em 1ª linha, porque foi essa a população avaliada no ensaio Keynote-826. Não é, portanto, possível avaliar eficácia em regime de 2ª linha e posteriores, face ao comparador habitualmente utilizado neste contexto na prática clínica (duplete baseado em platina (cisplatina ou carboplatina) com topotecano, gemcitabina ou vinorelbina; monoterapia com paclitaxel, topotecano, vinorelbina ou gemcitabina).

Assim, a estimativa de número de doentes que a seguir se apresenta refere-se exclusivamente a novas doentes candidatas a tratamento de 1ª linha para doença persistente, recorrente ou metastática.

Considerando 865 novos casos anuais de cancro do colo do útero (utilizando como base os dados de 2020), e assumindo 56% de estadios localizados (484 casos), 34% de estadios loco-regionais (294 casos) e 10% de doença avançada ao diagnóstico (86 casos), assim como uma taxa de recorrência de 10-20% nos estadios localizados e de 70% nos estadios loco-regionais nos primeiros 2 anos após o diagnóstico (73 e 206 casos, respetivamente, ou seja, 279 casos por ano), propõe-se um número aproximado de 365 doentes por ano (assumindo as 279 recaídas + 86 casos de doença avançada ao diagnóstico, por ano).

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de pembrolizumab “*em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab, para o tratamento de cancro do colo do útero persistente, recorrente ou metastático, em adultas cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1* ”.

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

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com cancro do colo do útero persistente, recorrente ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1	Pembrolizumab + quimioterapia $\pm$ bevacizumab	– Quimioterapia baseada em platina (cisplatina ou carboplatina) + paclitaxel $\pm$ bevacizumab – Quimioterapia baseada em platina (cisplatina ou carboplatina) + topotecano, gemcitabina ou vinorelbina – Monoterapia com paclitaxel, topotecano, vinorelbina ou gemcitabina

Paclitaxel e cisplatina combinados com bevacizumab são considerados o regime de primeira linha preferido. Em doentes que progridem após terapêutica de primeira linha, diferentes agentes citostáticos, incluindo vinorelbina, topotecano, gemcitabina ou nab-paclitaxel foram avaliados.

Termos de comparação¹

Tabela 2: Termos de comparação¹

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Pembrolizumab foi administrado através da via intravenosa, na dose de 200 mg, através de perfusão de 30 minutos no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas, em combinação com esquema de quimioterapia à base de taxano (paclitaxel, na dose de 175 mg/m ² , de 3 em 3 semanas IV) e um sal de platina (Cisplatina, na dose de 50 mg/m ² ou carboplatina, na dose de 4-5x (taxa de filtração glomerular+25) durante 1hora IV no dia 1 (cada 3 semanas)), com ou sem antiangiogénico (bevacizumab na dose de 15 mg/kg de peso corporal IV no dia 1 (cada 3 semanas)).
----------------------	--------------------------	---

	Medicamento comparador	Paclitaxel, na dose de 175 mg/m², de 3 em 3 semanas IV Cisplatina, na dose de 50 mg/m² ou carboplatina, na dose de 4-5x (taxa de filtração glomerular+25) durante 1 hora IV no dia 1 (cada 3 semanas) Bevacizumab na dose de 15 mg/kg de peso corporal IV no dia 1 (cada 3 semanas)
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Administrado em hospital de dia exigindo deslocação à instituição hospitalar e não exige administração de pré-medicação.
	Medicamento comparador	Administração em hospital de dia exigindo deslocação à instituição hospitalar e exige a administração de corticosteroides e/ou anti-eméticos de acordo com protocolo.

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

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

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Sobrevida global	9	crítica
Qualidade de vida	9	crítica
Sobrevivência livre de progressão	6	importante
Taxa de resposta	6	importante
Duração da resposta	6	importante

Mortalidade relacionada com o medicamento	9	crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	crítica
Taxa de eventos adversos G3-4	7	crítica
Taxa de eventos adversos	6	importante
Eventos adversos de especial interesse (e.g. neutropenia febril e eventos adversos imunomediados)	6	importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

O TAIM submeteu um único estudo (estudo P826V01MK3475)² para suportar o benefício adicional de pembrolizumab mais quimioterapia ± bevacizumab em comparação com quimioterapia ± bevacizumab.

O estudo P826V01MK3475², foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 151 centros de 19 países (Portugal não participou), que incluiu 617 doentes com cancro do colo do útero persistente, recorrente, ou metastático, não previamente tratados, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem pembrolizumab (n= 308), ou placebo (n= 309), em adição, em ambos os braços de tratamento, a quimioterapia à base de platina e, ao critério do investigador, bevacizumab, e avaliou a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global.

Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação.

Descrição dos estudos analisados

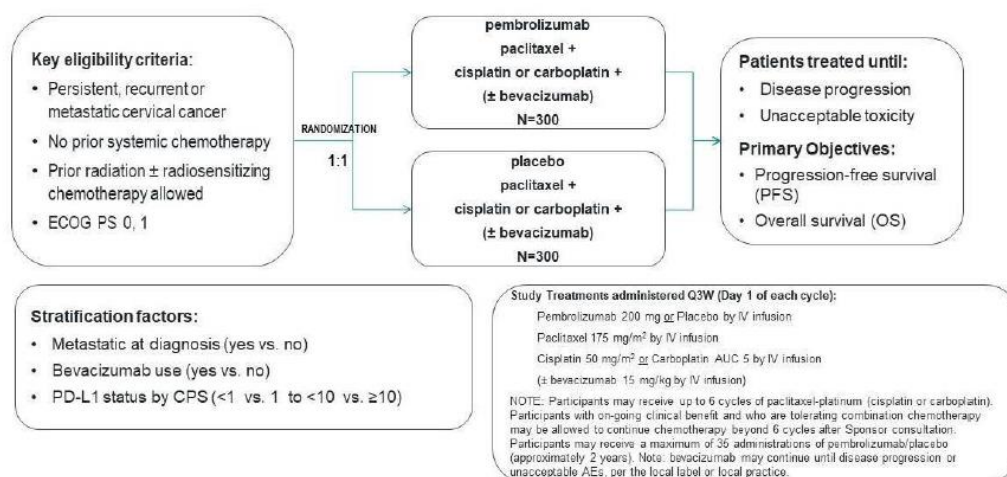
Estudo P826V01MK3475²

Desenho de estudo

O estudo P826V01MK3475², foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 151 centros de 19 países (Portugal não participou), que incluiu 617 doentes com cancro do colo do útero persistente, recorrente, ou metastático, não previamente tratados, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem até 35 ciclos de pembrolizumab 200 mg cada três semanas em perfusão endovenosa (n= 308), ou placebo (n= 309), mais quimioterapia à base de platina e, ao critério do investigador, bevacizumab, e avaliou a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global. A quimioterapia incluiu paclitaxel 175 mg/m² em perfusão endovenosa, mais cisplatina 50 mg/m² ou carboplatina 5 AUC em perfusão endovenosa em ciclos de 3 semanas, com ou sem bevacizumab 15 mg/m² em perfusão endovenosa.

O estudo incluiu três fases: fase de seleção (*screening*), fase de tratamento, e fase de seguimento. O desenho do estudo P826V01MK3475 está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo P826V01MK3475*



Abbreviations: AUC = area under concentration-time curve; CPS = combined positive score; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IV = intravenous; OS = overall survival; PD-L1 = programmed cell death ligand 1; PFS = progression-free survival; PS = performance score

Fonte: Extraído de referência 2

Crêterios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso, ou carcinoma de células escamosas do colo do útero, persistente, recorrente, ou metastático, não previamente tratados com quimioterapia sist mica, não elegíveis para tratamento curativo (por exemplo, cirurgia ou radioterapia). Os doentes tinham de apresentar doença mensurável pelo RECIST 1.1, avaliada pelo investigador, e ter um estado funcional ECOG de 0 ou 1.

Foram excluídos os doentes com metástases ativas do sistema nervoso central ou meningite carcinomatosa, que tivessem outra neoplasia maligna com necessidade de tratamento nos últimos 3 anos, ou que tivessem recebido previamente quimioterapia sist mica para tratar a neoplasia do colo do útero.

Aleatoriza o, ocult o e aloca o aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados, na propor o de 1:1 para receberem até 35 ciclos de pembrolizumab 200 mg cada três semanas (n= 308), ou placebo (n= 309), mais quimioterapia   base de platina e, ao critério do investigador, bevacizumab, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatoriza o único na altura da aleatoriza o. O estudo teve um desenho em dupla ocult o. A aleatoriza o foi estratificada por presença de metástases (sim vs. não), decisão do investigador de usar bevacizumab (sim vs. não), e estado PD-L1 (CPS <1 vs. 1 a <10 vs. ≥10).

Procedimentos

O estudo incluiu três fases: fase de sele o (*screening*), fase de tratamento, e fase de seguimento. A fase de tratamento foi continuada até   progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou decisão do doente.

Os doentes foram aleatorizados numa rela o de 1:1 para receberem até 35 ciclos de pembrolizumab 200 mg cada três semanas, em perfusão endovenosa (n= 308), ou placebo (n= 309), mais quimioterapia   base de platina e, ao critério do investigador, bevacizumab. A quimioterapia incluiu paclitaxel 175

mg/m² em perfusão endovenosa, mais cisplatina 50 mg/m² ou carboplatina 5 AUC em perfusão endovenosa em ciclos de 3 semanas, com ou sem bevacizumab 15 mg/m² em perfusão endovenosa em ciclos de 3 semanas.

A primeira avaliação de imagem era efetuada 9 semanas (63 ±7 dias) após a aleatorização, sendo as avaliações subsequentes efetuadas a cada 9 semanas até à semana 54. Após a semana 54, as avaliações de imagem eram efetuadas a cada 12 semanas. No caso de progressão da doença, eram seguidos os procedimentos confirmatórios descritos na Tabela 4.

Tabela 4: procedimentos confirmatórios de progressão da doença

	Clinically Stable		Clinically Unstable	
	Imaging	Treatment	Imaging	Treatment
First radiologic evidence of PD by RECIST 1.1 that has been verified by BICR	Repeat imaging at 4 to 8 weeks to confirm PD.	May continue study treatment at the investigator's discretion while awaiting confirmatory tumor imaging by site by iRECIST.	Repeat imaging at 4 to 8 weeks to confirm PD per investigator's discretion only.	Discontinue treatment
Repeat tumor imaging confirms PD (iCPD) by iRECIST per investigator assessment	No additional imaging required.	Discontinue treatment (exception is possible upon consultation with Sponsor).	No additional imaging required.	Not applicable
Repeat tumor imaging shows iUPD by iRECIST per investigator assessment	Repeat imaging at 4 to 8 weeks to confirm PD. May occur at next regularly scheduled imaging visit.	Continue study treatment at the investigator's discretion.	Repeat imaging at 4 to 8 weeks to confirm PD per investigator's discretion only.	Discontinue treatment
Repeat tumor imaging shows iSD, iPR, or iCR by iRECIST per investigator assessment.	Continue regularly scheduled imaging assessments.	Continue study treatment at the investigator's discretion.	Continue regularly scheduled imaging assessments.	May restart study treatment if condition has improved and/or clinically stable per investigator's discretion. Next tumor imaging should occur according to the regular imaging schedule.

iCPD=iRECIST confirmed progressive disease; iCR=iRECIST complete response; iRECIST=modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 for immune-based therapeutics; iSD=iRECIST stable disease; iUPD=iRECIST unconfirmed progressive disease; PD=progressive disease; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1; VOP=verification of progression

Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de resultado

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

As medidas de resultado secundárias foram a taxa de resposta objetiva avaliada pelo investigador, a duração de resposta avaliada pelo investigador, a sobrevivência livre de progressão aos 12 meses avaliada pelo investigador, a sobrevivência livre de progressão avaliada por comissão de revisão centralizada, a qualidade de vida avaliada por EORTC QLQ-C30, e segurança.

A sobrevivência livre de progressão foi definida como o tempo desde a aleatorização até à primeira progressão da doença documentada, avaliada pelo investigador ou morte de qualquer causa, o que ocorresse primeiro. A sobrevivência global foi definida como o tempo desde a aleatorização até à morte de qualquer causa.

Análise estatística

O estudo previa a existência de duas análises interinas, e uma análise final. A primeira análise interina estava prevista ocorrer cerca de 22 meses após o primeiro doente ser aleatorizado, quando tivessem ocorrido 370 eventos PFS na população CPS $\geq$ 1. A segunda análise interina estava prevista ocorrer cerca de 30 meses após o primeiro doente ser aleatorizado, quando tivessem ocorrido 435 eventos PFS na população CPS $\geq$ 1. A análise final de sobrevivência global estava prevista ocorrer cerca de 40 meses após o primeiro doente ser aleatorizado, quando tivessem ocorrido 378 eventos sobrevivência global na população CPS $\geq$ 1.

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

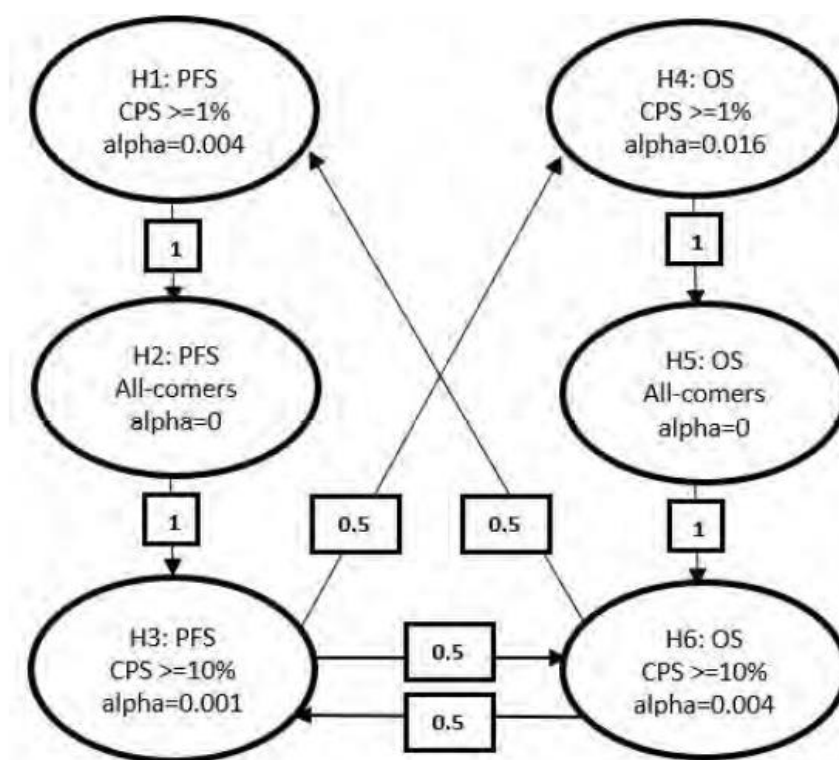
O estudo foi desenhado para mostrar superioridade de pembrolizumab mais quimioterapia em relação a quimioterapia, nas medidas de resultado primárias.

O erro de tipo I global foi controlado a 0,025 (unilateral). O alfa pré-alocado foi de 0,005 para testar a superioridade em termos de sobrevivência livre de progressão, nas populações CPS $\geq$ 10, CPS $\geq$ 1, e

população ITT. O alfa pré-alocado foi de 0,02 para testar a superioridade em termos de sobrevivência global, nas populações $CPS \geq 10$, $CPS \geq 1$, e população ITT. Foi usada a função de consumo de alfa de Lan-DeMets, com limiares de O'Brien-Fleming para alocar o alfa entre as análises interinas e a análise final de sobrevivência livre de progressão e de sobrevivência global. O estudo era considerado positivo se fosse positivo para a sobrevivência livre de progressão ou para a sobrevivência global em qualquer dos 3 subgrupos ($CPS \geq 10$, $CPS \geq 1$, ou população ITT).

O procedimento de testes múltiplos está representado na Figura 2.

Figura 2: *Ajustamento para multiplicidade*



CPS = combined positive score; PFS= progression-free survival; OS = overall survival.

Fonte: Extraído de referência 2

Estimou-se que seria necessário incluir 600 doentes (510 doentes com $CPS \geq 1$; e 300 doentes com $CPS \geq 10$), com 300 doentes em cada grupo, e 432 eventos PFS e 508 eventos sobrevivência global, para o estudo ter um poder de 91% para detetar uma razão de riscos de 0,70, a um nível de significância de 0,004. Na primeira análise interina, na segunda análise interina, e na análise final, respetivamente, e

com 289, 378, e 445 eventos sobrevivência global, o estudo tinha um poder de 90% para detetar uma razão de riscos de 0,72, a um nível de significância de 0,016.

Os limiares de eficácia das análises de sobrevivência livre de progressão e de sobrevivência global são apresentados nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5: Limiares de eficácia da PFS

Population	Analysis ^a	Value	$\alpha=0.004$	
CPS ≥ 1	IA1: 85%	Z	2.911	
	N: 510	p (1-sided)	0.002	
	Events: 370	~HR at bound	0.739	
	Month: 22	P(Cross) if HR=1	0.002	
		P(Cross) if HR=0.68	0.788	
	IA2: 100%	Z	2.700	
	N: 510	p (1-sided)	0.003	
	Events: 435	~HR at bound	0.772	
	Month: 30	P(Cross) if HR=1	0.004	
		P(Cross) if HR=0.68	0.911	
Population	Analysis ^a	Value	$\alpha=0.004$	
All-comers	IA1: 85%	Z	2.911	
	N: 600	p (1-sided)	0.002	
	Events: 432	~HR at bound	0.756	
	Month: 22	P(Cross) if HR=1	0.002	
		P(Cross) if HR=0.70	0.787	
	IA2: 100%	Z	2.700	
	N: 600	p (1-sided)	0.003	
	Events: 508	~HR at bound	0.787	
	Month: 30	P(Cross) if HR=1	0.004	
		P(Cross) if HR=0.70	0.910	
Population	Analysis ^a	Value	$\alpha=0.005$	$\alpha=0.001$
CPS ≥ 10	IA1: 85%	Z	2.829	3.383
	N: 300	p (1-sided)	0.002	0.0004
	Events: 210	~HR at bound	0.677	0.627
	Month: 22	P(Cross) if HR=1	0.002	0.0004
		P(Cross) if HR=0.60	0.808	0.625
	IA2: 100%	Z	2.627	3.125
	N: 300	p (1-sided)	0.004	0.001
	Events: 247	~HR at bound	0.716	0.672
	Month: 30	P(Cross) if HR=1	0.005	0.001
		P(Cross) if HR=0.60	0.921	0.817

CPS = combined positive score; HR = hazard ratio; IAX = interim analysis X; PFS = progression-free survival.
a. This column displays the number (Events) and percentage (%) of needed PFS events, the expected sample size (N) and the estimated months (Month) after first participant is randomized for each analysis.
p (1-sided): the nominal α for testing.
~HR at bound: the approximate hazard ratio required to reach an efficacy bound.
P (Cross if HR=1): the probability of crossing a bound at or before each analysis under the null hypothesis
P (Cross if HR=0.68 or 0.70 or 0.60): the probability of crossing a bound at or before each analysis under the alternative hypothesis.

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 6: *Limiares de eficácia de sobrevivência global*

Population	Analysis ^a	Parameter	$\alpha=0.016$	
CPS ≥ 1	IA1: 65%	Z	2.767	
	N: 510	p (1-sided)	0.003	
	Events: 246	~HR at bound	0.703	
	Month: 22	P(Cross) if HR=1	0.003	
		P(Cross) if HR=0.70	0.512	
	IA2: 85%	Z	2.405	
	N: 510	p (1-sided)	0.008	
	Events: 321	~HR at bound	0.765	
	Month: 30	P(Cross) if HR=1	0.009	
		P(Cross) if HR=0.70	0.791	
	Final: 100%	Z	2.221	
	N: 510	p (1-sided)	0.013	
	Events: 378	~HR at bound	0.796	
	Month: 40	P(Cross) if HR=1	0.016	
		P(Cross) if HR=0.70	0.901	
Population	Analysis ^a	Parameter	$\alpha=0.016$	
All-comers	IA1: 65%	Z	2.771	
	N: 600	p (1-sided)	0.003	
	Events: 289	~HR at bound	0.722	
	Month: 22	P(Cross) if HR=1	0.003	
		P(Cross) if HR=0.72	0.509	
	IA2: 85%	Z	2.404	
	N: 600	p (1-sided)	0.008	
	Events: 378	~HR at bound	0.781	
	Month: 30	P(Cross) if HR=1	0.009	
		P(Cross) if HR=0.72	0.790	
	Final: 100%	Z	2.221	
	N: 600	p (1-sided)	0.013	
	Events: 445	~HR at bound	0.810	
	Month: 40	P(Cross) if HR=1	0.016	
		P(Cross) if HR=0.72	0.901	
Population	Analysis ^a	Parameter	$\alpha=0.020$	$\alpha=0.004$
CPS ≥ 10	IA1: 65%	Z	2.665	3.339
	N: 300	p (1-sided)	0.004	0.0004

Fonte: Extraído de referência 2

Population	Analysis ^a	Parameter	$\alpha=0.016$	
	Events: 127	~HR at bound	0.623	0.548
	Month: 22	P(Cross) if HR=1	0.004	0.0004
		P(Cross) if HR=0.60	0.585	0.304
	IA2: 85%	Z	2.306	2.928
	N: 300	p (1-sided)	0.011	0.002
	Events: 167	~HR at bound	0.700	0.636
	Month: 30	P(Cross) if HR=1	0.012	0.002
		P(Cross) if HR=0.60	0.845	0.648
	Final : 100%	Z	2.137	2.704
	N: 300	p (1-sided)	0.016	0.003
	Events: 196	~HR at bound	0.737	0.680
	Month: 40	P(Cross) if HR=1	0.020	0.004
		P(Cross) if HR=0.60	0.931	0.815

CPS = combined positive score; HR = hazard ratio; IAX = interim analysis X; OS = overall survival.
a. This column displays the number (Events) and percentage (%) of needed PFS events, the expected sample size (N) and the estimated months (Month) after first participant is randomized for each analysis.
p (1-sided): the nominal α for testing.
~HR at bound: the approximate hazard ratio required to reach an efficacy bound.
P(Cross if HR=1): the probability of crossing a bound at or before each analysis under the null hypothesis
P(Cross if HR=0.70 or 0.72 or 0.60): the probability of crossing a bound at or before each analysis under the alternative hypothesis.

Fonte: Extraído de referência 2

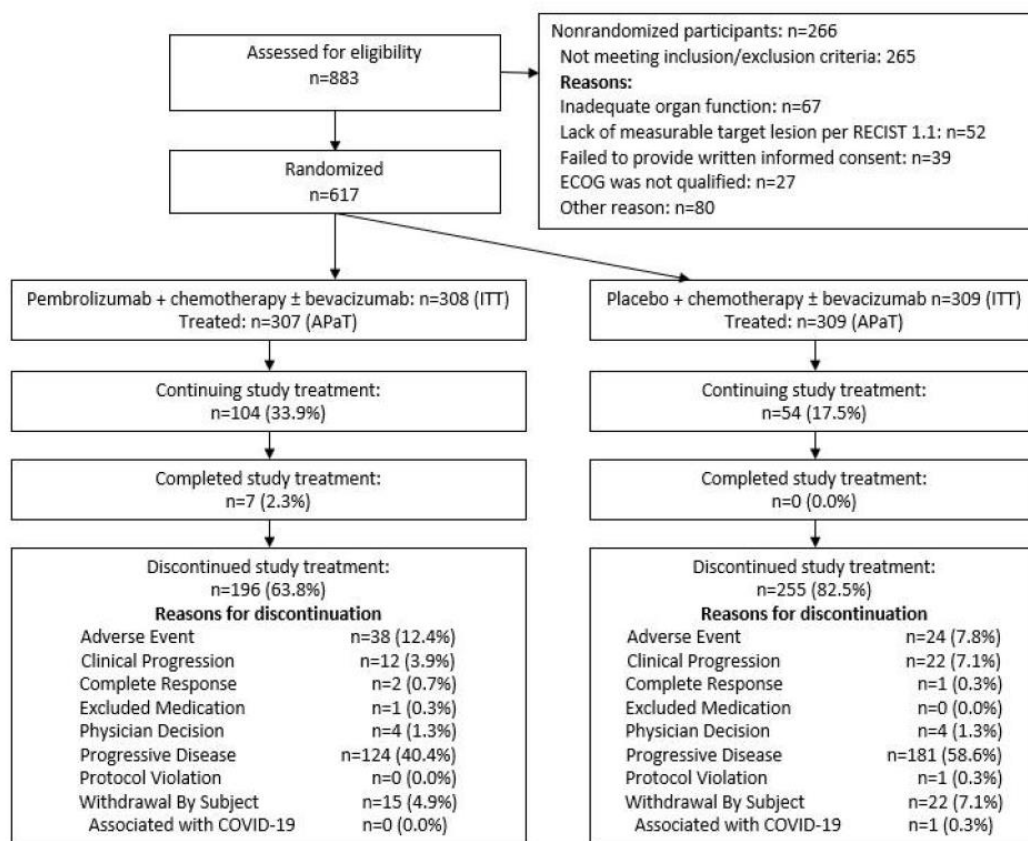
Resultados

O estudo teve início a 25 de Outubro de 2018, e teve data de corte de 3 de Maio de 2021. Esta data corresponde à data da primeira análise interina.

Fluxo de doentes

O estudo P826V01MK3475 incluiu 617 doentes, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem pembrolizumab mais quimioterapia (n= 308), ou placebo mais quimioterapia (n= 309). Na data de corte, 180/309 doentes (58,3%) no grupo controlo, e 140/308 doentes (45,5%) no grupo pembrolizumab tinham descontinuado a participação no estudo, a maioria por morte. Na data de corte, 255/309 doentes (82,5%) no grupo controlo, e 196/308 doentes (63,8%) no grupo pembrolizumab tinham descontinuado tratamento, a maioria por progressão da doença.

Estes dados são apresentados na Figura 3.

Figura 3: *Fluxo de doentes*

Abbreviations: APaT=all participants as treated; COVID-19=Coronavirus disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; ITT=intent to treat; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumor.

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

Os doentes tinham uma mediana de 51 anos, 100% eram do sexo feminino, 58,3% de raça branca e 17,8% de raça asiática. Os doentes do grupo pembrolizumab apresentavam uma maior proporção de doentes de raça asiática (21,1% vs. 14,6%), e uma menor proporção de doentes de raça branca (55,2% vs. 61,5%).

As características demográficas dos doentes encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7: Características demográficas dos doentes na população ITT

	Pembro Combo		Control		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	308		309		617	
Sex						
Female	308	(100.0)	309	(100.0)	617	(100.0)
Age (Years)						
<50	134	(43.5)	143	(46.3)	277	(44.9)
50 to 64	126	(40.9)	114	(36.9)	240	(38.9)
65 to 74	38	(12.3)	42	(13.6)	80	(13.0)
≥75	10	(3.2)	10	(3.2)	20	(3.2)
Mean	51.7		50.7		51.2	
SD	11.9		12.7		12.3	
Median	51.0		50.0		51.0	
Range	25 to 82		22 to 79		22 to 82	
Race						
American Indian Or Alaska Native	18	(5.8)	21	(6.8)	39	(6.3)
Asian	65	(21.1)	45	(14.6)	110	(17.8)
Black Or African American	4	(1.3)	2	(0.6)	6	(1.0)
Multiple	32	(10.4)	34	(11.0)	66	(10.7)
American Indian Or Alaska Native And Black Or African American	7	(2.3)	7	(2.3)	14	(2.3)
American Indian Or Alaska Native And White	17	(5.5)	19	(6.1)	36	(5.8)
American Indian Or Alaska Native And White And Asian	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
Black Or African American And White	8	(2.6)	7	(2.3)	15	(2.4)
Not Applicablea	18	(5.8)	17	(5.5)	35	(5.7)
White	170	(55.2)	190	(61.5)	360	(58.3)
Missing	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	110	(35.7)	121	(39.2)	231	(37.4)
Not Hispanic Or Latino	192	(62.3)	184	(59.5)	376	(60.9)
Not Reported	5	(1.6)	4	(1.3)	9	(1.5)
Unknown	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
Geographic Region						
Asia Pacific	63	(20.5)	42	(13.6)	105	(17.0)
EU/EMEA	103	(33.4)	108	(35.0)	211	(34.2)
North America	39	(12.7)	43	(13.9)	82	(13.3)
Latin America	103	(33.4)	116	(37.5)	219	(35.5)

Fonte: Extraído de referência 2

Do total, 56,4% apresentavam estado funcional ECOG de 0, e 43,3% estado funcional ECOG de 1. Apresentavam doença em estadio I 20,3%, em estadio II 28,8%, em estadio III 2,1%, em estadio IIIA 1,9%, em estadio IIIB 14,3%, em estadio IVA 1,8%, e em estadio IVB 30,8%, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento. Apresentavam doença metastática 19,8%, doença persistente ou recorrente com metástases à distância 61,3%, e doença persistente ou recorrente sem metástases à distância 19,0%. O grupo pembrolizumab apresentava uma maior proporção de doentes com doença persistente ou recorrente com metástases à distância (64,6% vs. 57,9%), e menor proporção de doentes com doença persistente ou recorrente sem metástases à distância (16,6% vs. 21,4%). Em relação ao estado PD-L1, apresentavam CPS<1% 11,2%. Foram medicados com bevacizumab 63,0%, sem diferenças entre grupos de tratamento.

As características clínicas dos doentes são apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8: características clínicas dos doentes na população ITT

	Pembro Combo		Control		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ECOG Performance Scale						
0	178	(57.8)	170	(55.0)	348	(56.4)
1	128	(41.6)	139	(45.0)	267	(43.3)
2	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
Missing	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
Stage at Initial Diagnosis^b						
I	67	(21.8)	58	(18.8)	125	(20.3)
II	85	(27.6)	93	(30.1)	178	(28.8)
III	5	(1.6)	8	(2.6)	13	(2.1)
IIIA	4	(1.3)	8	(2.6)	12	(1.9)
IIIB	46	(14.9)	42	(13.6)	88	(14.3)
IVA	7	(2.3)	4	(1.3)	11	(1.8)
IVB	94	(30.5)	96	(31.1)	190	(30.8)
Disease Status at Study Entry						
Metastatic ^c	58	(18.8)	64	(20.7)	122	(19.8)
Persistent or Recurrent with distant metastases at study entry	199	(64.6)	179	(57.9)	378	(61.3)
Persistent or Recurrent without distant metastases at study entry	51	(16.6)	66	(21.4)	117	(19.0)
Histology of Subtype of Cervical Cancer						
Adenocarcinoma	56	(18.2)	84	(27.2)	140	(22.7)

	Pembro Combo		Control		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Adenosquamous/Both - Squamous And Adenocarcinoma	15	(4.9)	14	(4.5)	29	(4.7)
Epidermoide Carcinom	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
Indiferenciado Carcinoma	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
Squamous Cell/Squamous Cell Carcinoma	235	(76.3)	211	(68.3)	446	(72.3)
PD-L1 Status						
CPS<1	35	(11.4)	34	(11.0)	69	(11.2)
1= $\leq$ CPS<10	115	(37.3)	116	(37.5)	231	(37.4)
CPS $\geq$ 10	158	(51.3)	159	(51.5)	317	(51.4)
Bevacizumab Use						
Yes	196	(63.6)	193	(62.5)	389	(63.0)
No	112	(36.4)	116	(37.5)	228	(37.0)
Prior Therapy						
Chemoradiation (CRT) and Surgery	49	(15.9)	56	(18.1)	105	(17.0)
Radiation and Surgery	22	(7.1)	23	(7.4)	45	(7.3)
CRT Only	125	(40.6)	118	(38.2)	243	(39.4)
Radiation Only	31	(10.1)	24	(7.8)	55	(8.9)
Surgery Only	23	(7.5)	24	(7.8)	47	(7.6)
None	58	(18.8)	64	(20.7)	122	(19.8)
Database Cutoff Date: 03MAY2021						
^a Participants in France cannot report race by law.						
^b Stage at Initial Diagnosis determined using FIGO 2009/ NCCN 2017 criteria.						
^c Metastatic includes participants with para-aortic lymph node involvement. These patients are the participants diagnosed with stage IVB disease and enter the study without any prior treatment for their cervical cancer.						

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia

Sobrevivência livre de progressão

Na data de corte, à data da primeira análise interina, tinham-se observado 406 eventos sobrevivência livre de progressão (PFS) na população ITT, e 355 eventos PFS na população PD-L1 CPS $\geq$ 1. A primeira análise interina estava prevista ocorrer cerca de 22 meses após o primeiro doente ser aleatorizado, quando tivessem ocorrido 370 eventos PFS na população PD-L1 CPS $\geq$ 1.

Na população com PD-L1 CPS $\geq$ 1, a mediana de sobrevivência livre de progressão foi de 10,4 meses (IC95% 9,7 a 12,3) no grupo pembrolizumab, e de 8,2 meses (IC95% 6,3 a 8,5) no grupo controlo (razão de riscos 0,62; IC95% 0,50 a 0,77; p<0,0001 [unilateral]). A taxa de sobrevivência livre de progressão

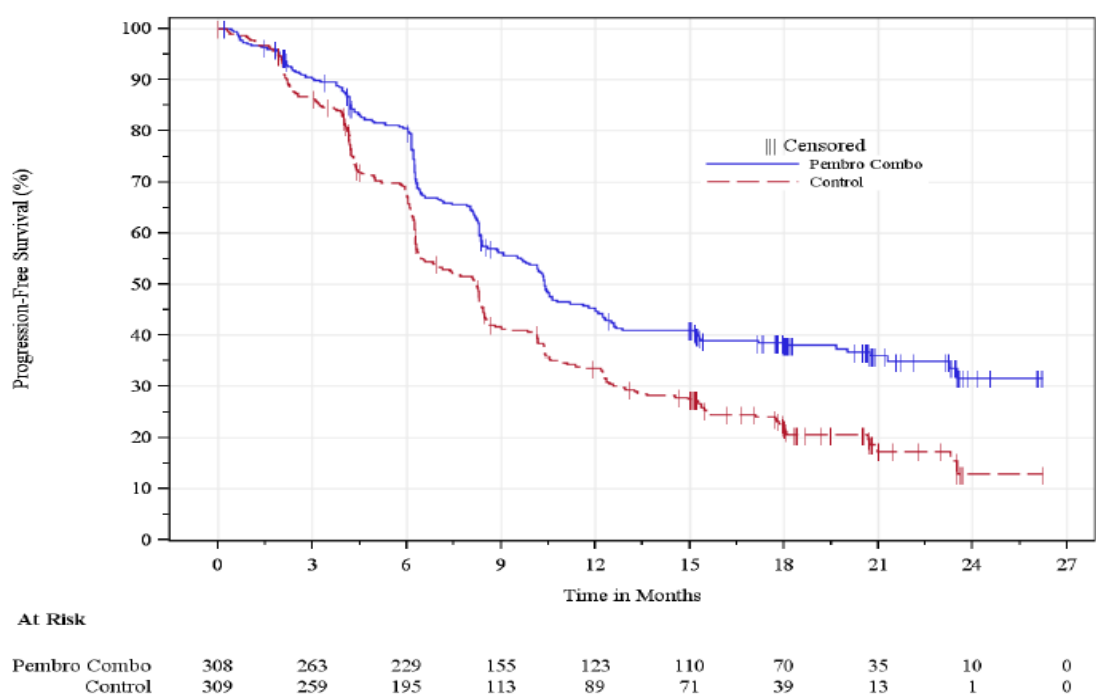
aos 24 meses foi de 33,1% (IC95% 25,7 a 40,7) no grupo pembrolizumab, e de 14,0% (IC95% 7,7 a 22,3) no grupo controle.

Na população ITT, a mediana de sobrevivência livre de progressão foi de 10,4 meses (IC95% 9,1 a 12,1) no grupo pembrolizumab, e de 8,2 meses (IC95% 6,4 a 8,4) no grupo controle (razão de riscos 0,65; IC95% 0,53 a 0,79; $p < 0,0001$ [unilateral]). A taxa de sobrevivência livre de progressão aos 24 meses foi de 31,6% (IC95% 24,7 a 38,8) no grupo pembrolizumab, e de 12,8% (IC95% 7,0 a 20,4) no grupo controle.

Na população com PD-L1 CPS $\geq$ 10, a mediana de sobrevivência livre de progressão foi de 10,4 meses (IC95% 8,9 a 15,1) no grupo pembrolizumab, e de 8,1 meses (IC95% 6,2 a 8,8) no grupo controle (razão de riscos 0,58; IC95% 0,44 a 0,77; $p < 0,0001$ [unilateral]). A taxa de sobrevivência livre de progressão aos 24 meses foi de 35,8% (IC95% 26,4 a 45,3) no grupo pembrolizumab, e de NA (IC95% NA a NA) no grupo controle.

Os resultados da sobrevivência livre de progressão, avaliada por comissão centralizada deram resultados sobreponíveis. Estes dados são apresentados na Figura 4.

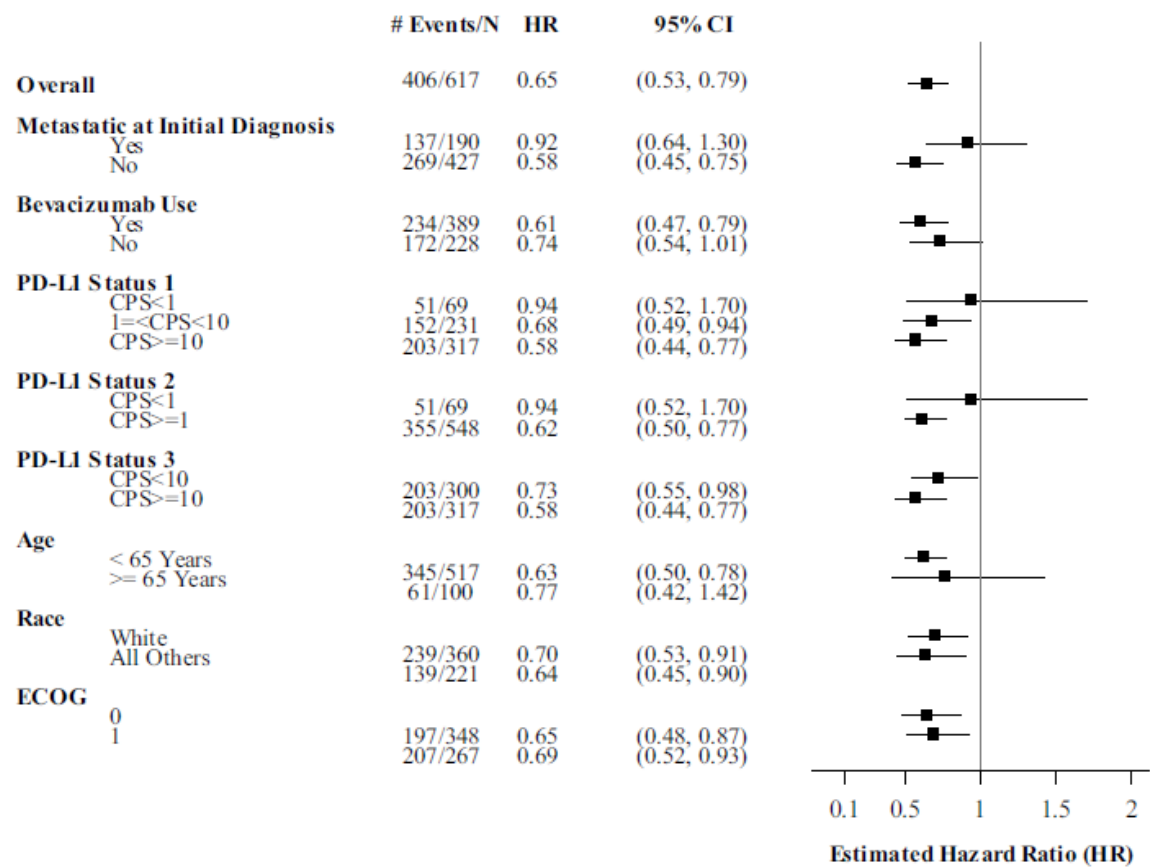
Figura 4: sobrevivência livre de progressão na população ITT



Fonte: Extraído de referência 2

O efeito do tratamento parece ser consistente em todos os subgrupos pré-especificados. Estes dados são apresentados na Figura 5.

Figura 5: *sobrevivência livre de progressão na população ITT em subgrupos*



Fonte: Extraído de referência 2

Sobrevivência global

Na data de corte, à data da primeira análise interina, tinham-se observado 312 eventos sobrevivência global na população ITT, e 272 eventos sobrevivência global na população PD-L1 CPS≥1.

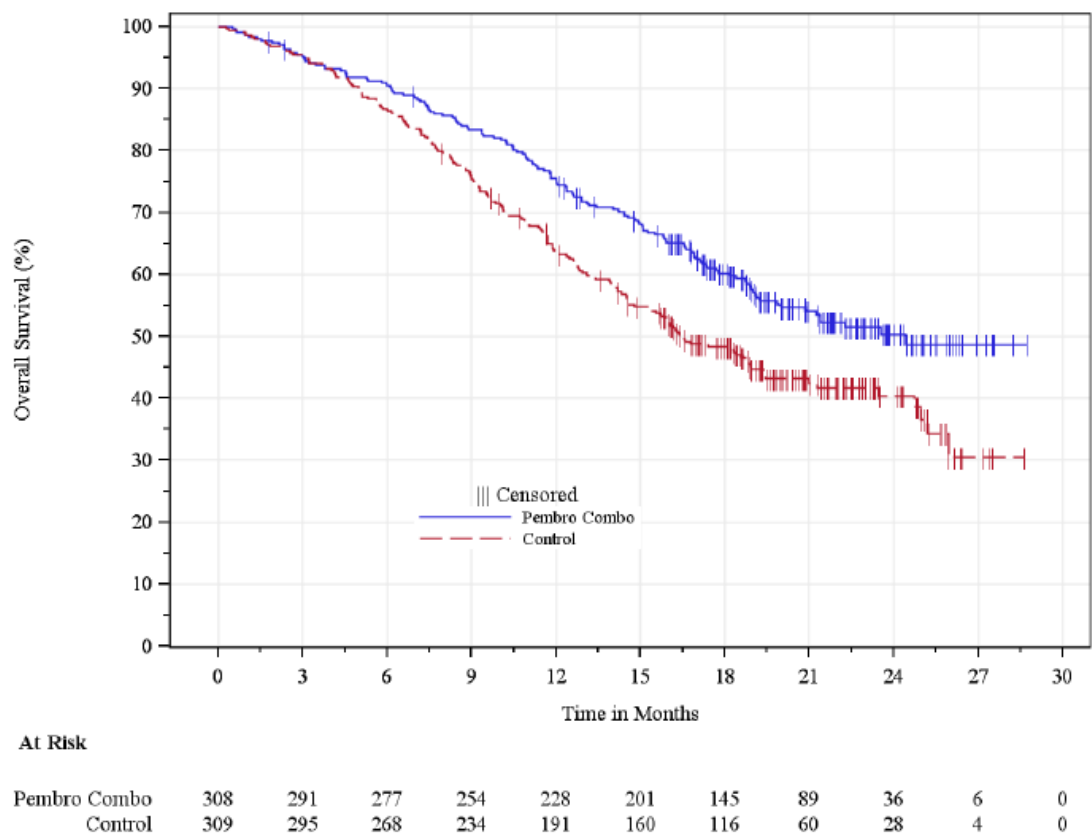
Na população com PD-L1 CPS≥1, a mediana de sobrevivência global não tinha sido atingida (IC95% 19,8 a NA) no grupo pembrolizumab, e era de 16,3 meses (IC95% 14,5 a 19,4) no grupo controlo (razão de riscos 0,64; IC95% 0,50 a 0,81; p=0,0001 [unilateral]). A taxa de sobrevivência global aos 24 meses foi de 53,0% (IC95% 46,0 a 59,4) no grupo pembrolizumab, e de 41,7% (IC95% 34,9 a 48,2) no grupo controlo.

Na população ITT, a mediana de sobrevivência global foi de 24,4 meses (IC95% 19,2 a NA) no grupo pembrolizumab, e de 16,5 meses (IC95% 14,5 a 19,4) no grupo controlo (razão de riscos 0,67; IC95% 0,54 a 0,84; p=0,0003 [unilateral]). A taxa de sobrevivência global aos 24 meses foi de 50,4% (IC95% 43,8 a 56,6) no grupo pembrolizumab, e de 40,4% (IC95% 34,0 a 46,6) no grupo controlo.

Na população com PD-L1 CPS≥10, a mediana de sobrevivência global não tinha sido atingida (IC95% 19,1 a NA) no grupo pembrolizumab, e era de 16,4 meses (IC95% 14,0 a 25,0) no grupo controlo (razão de riscos 0,61; IC95% 0,44 a 0,84; p=0,0013 [unilateral]). A taxa de sobrevivência global aos 24 meses foi de 54,4% (IC95% 45,5 a 62,4) no grupo pembrolizumab, e de 44,6% (IC95% 36,3 a 52,5) no grupo controlo.

Estes dados são apresentados na Figura 6.

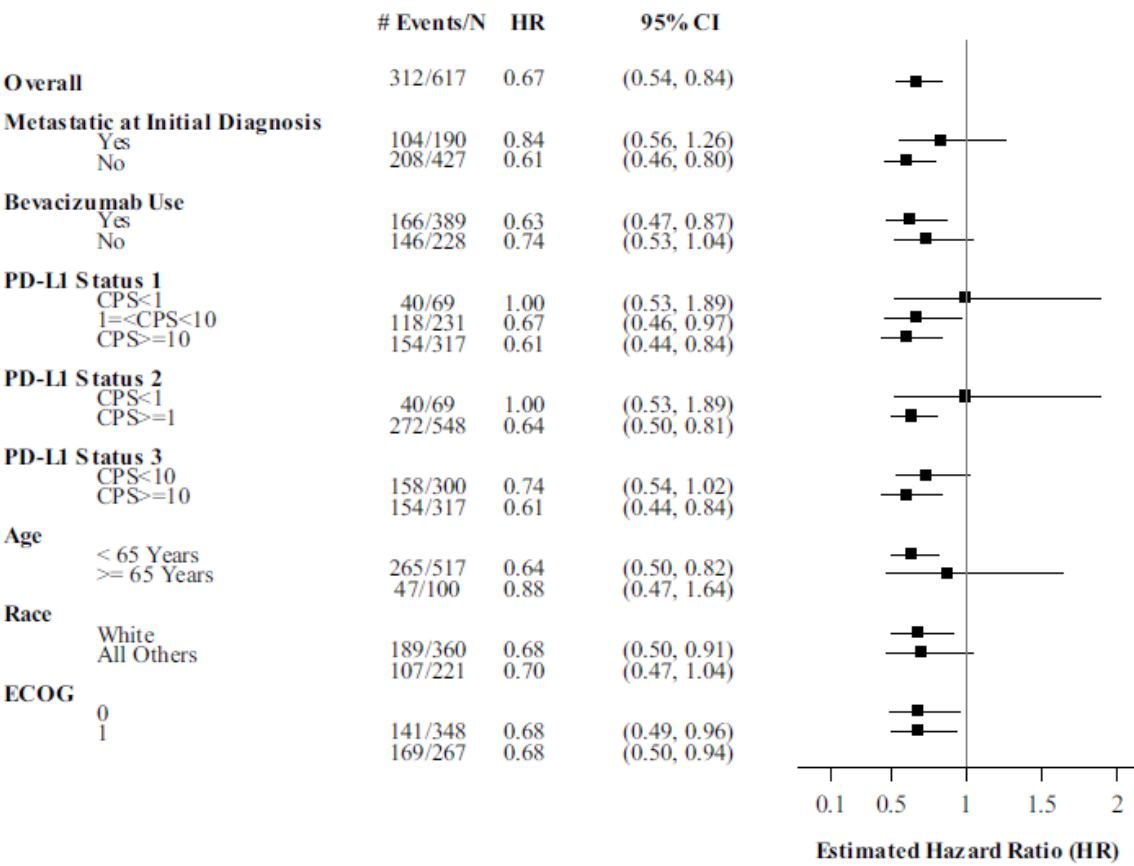
Figura 6: sobrevivência global na população ITT



Fonte: Extraído de referência 2

O efeito do tratamento parece ser consistente em todos os subgrupos pré-especificados. Estes dados são apresentados na Figura 7.

Figura 7: sobrevivência global na população ITT em subgrupos



Fonte: Extraído de referência 2

Taxa de resposta objetiva avaliada pelo investigador

Na população ITT, na data da primeira análise interina, a taxa de resposta objetiva era de 65,9% (IC95% 60,3 a 71,2) no grupo pembrolizumab, e de 50,8% (IC95% 45,1 a 56,5) no grupo controlo (diferença 15,3%; IC95% 7,8 a 22,6; p nominal<0,0001 (unilateral)).

Duração da resposta avaliada pelo investigador

Na população ITT, na data da primeira análise interina, a mediana da duração da resposta era de 18,0 meses (IC95% 1,3 a 24,2) no grupo pembrolizumab, e de 10,4 meses (IC95% 1,5 a 22,0) no grupo controlo.

Qualidade de vida avaliada pela pontuação do estado de saúde global do EORTC QLQ-C30

O TAIM reporta que a taxa de preenchimento completo dos questionários EORTC QLQ-C30 na população ITT na semana 21 foi de 72,4% no grupo pembrolizumab, e de 67,3% no grupo controlo. Não são reportados resultados de preenchimento completo na semana 30.

No basal e na semana 30, a pontuação do estado de saúde global do EORTC QLQ-C30 foi de 62,99 e 67,09 (diferença média dos quadrados mínimos -0,26; IC95% -3,08 a 2,57) no grupo pembrolizumab, e de 66,28 e 68,45 (diferença média dos quadrados mínimos (LS) -1,26; IC95% -4,22 a 1,69) no grupo controlo (diferença entre grupos média LS 1,01; IC95% -2,73 a 4,74; p nominal = 0,5957 [bilateral]).

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 305/307 doentes (99,3%) no grupo pembrolizumab, e em 307/309 doentes (99,4%) no grupo controlo.

Observaram-se eventos adversos graves em 153/307 doentes (49,8%) no grupo pembrolizumab, e em 131/309 doentes (42,4%) no grupo controlo.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 115/307 doentes (37,5%) no grupo pembrolizumab, e em 82/309 doentes (26,5%) no grupo controlo.

Morreram por eventos adversos 2/307 doentes (0,7 %) no grupo pembrolizumab, e em 4/309 doentes (1,3%) no grupo controlo.

Eventos adversos mais frequentes nos grupos pembrolizumab e controlo foram, entre outros, respetivamente, anemia (61,2% vs. 53,4%), alopecia (56,4% vs. 57,9%), náuseas (39,7% vs. 43,7%), diarreia (35,5% vs. 32,8%), fadiga (28,7% vs. 27,2%), obstipação (28,3% vs. 33,0%), artralgias (26,7% vs.

25,9%), neuropatia periférica (26,4% vs. 25,6%), vômitos (26,4% vs. 27,2%), hipertensão (24,1% vs. 23,0%), neutropenia (23,5% vs. 19,4%),

Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 9.

Tabela 9: eventos adversos mais frequentes

	Pembro Combo		Control		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	307		309		616	
with one or more adverse events	305	(99.3)	307	(99.4)	612	(99.4)
with no adverse events	2	(0.7)	2	(0.6)	4	(0.6)
Anaemia	188	(61.2)	165	(53.4)	353	(57.3)
Alopecia	173	(56.4)	179	(57.9)	352	(57.1)
Nausea	122	(39.7)	135	(43.7)	257	(41.7)
Diarrhoea	109	(35.5)	92	(29.8)	201	(32.6)
Fatigue	88	(28.7)	84	(27.2)	172	(27.9)
Constipation	87	(28.3)	102	(33.0)	189	(30.7)
Arthralgia	82	(26.7)	80	(25.9)	162	(26.3)
Neuropathy peripheral	81	(26.4)	79	(25.6)	160	(26.0)
Vomiting	81	(26.4)	84	(27.2)	165	(26.8)
Hypertension	74	(24.1)	71	(23.0)	145	(23.5)
Urinary tract infection	73	(23.8)	80	(25.9)	153	(24.8)
Neutropenia	72	(23.5)	60	(19.4)	132	(21.4)
Peripheral sensory neuropathy	71	(23.1)	79	(25.6)	150	(24.4)
Asthenia	63	(20.5)	66	(21.4)	129	(20.9)
Decreased appetite	61	(19.9)	52	(16.8)	113	(18.3)
Thrombocytopenia	61	(19.9)	62	(20.1)	123	(20.0)
Myalgia	57	(18.6)	59	(19.1)	116	(18.8)
Hypothyroidism	56	(18.2)	28	(9.1)	84	(13.6)
Neutrophil count decreased	56	(18.2)	48	(15.5)	104	(16.9)
Pyrexia	55	(17.9)	44	(14.2)	99	(16.1)
Abdominal pain	50	(16.3)	53	(17.2)	103	(16.7)
Platelet count decreased	49	(16.0)	41	(13.3)	90	(14.6)
Headache	48	(15.6)	57	(18.4)	105	(17.0)
Rash	47	(15.3)	35	(11.3)	82	(13.3)
Alanine aminotransferase increased	43	(14.0)	28	(9.1)	71	(11.5)
Proteinuria	41	(13.4)	27	(8.7)	68	(11.0)
Back pain	40	(13.0)	44	(14.2)	84	(13.6)
Cough	40	(13.0)	31	(10.0)	71	(11.5)
Leukopenia	40	(13.0)	33	(10.7)	73	(11.9)
Pruritus	38	(12.4)	26	(8.4)	64	(10.4)
White blood cell count decreased	37	(12.1)	22	(7.1)	59	(9.6)
Pain in extremity	36	(11.7)	25	(8.1)	61	(9.9)
Aspartate aminotransferase increased	34	(11.1)	22	(7.1)	56	(9.1)
Insomnia	33	(10.7)	26	(8.4)	59	(9.6)

Fonte: Extraído de referência 2

6. Avaliação da evidência por *outcome*

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

Em termos de eficácia comparativa, pembrolizumab mais quimioterapia à base de platina ± bevacizumab mostrou benefício adicional em relação a quimioterapia à base de platina ± bevacizumab em termos de sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta objetiva, e não demonstrou benefício adicional em termos de duração de resposta ou segurança.

Qualidade de vida relacionada com a saúde

A qualidade de vida foi avaliada pela variação, entre o basal e a semana 30, na pontuação do estado de saúde global do questionário EORTC QLQ-C30. Contudo, a qualidade de vida foi uma medida meramente exploratória, em que a taxa de preenchimento completo dos questionários EORTC QLQ-C30 na população ITT na semana 21 foi de 72,4% no grupo pembrolizumab e de 67,3% no grupo controlo, e não são reportados na semana 30, sendo provavelmente inferiores a 60%. Assim, estes resultados foram considerados não informativos para a tomada de decisão.

Consequentemente, não ficou demonstrado o benefício adicional de pembrolizumab mais quimioterapia à base de platina ± bevacizumab em comparação com quimioterapia à base de platina ± bevacizumab em relação a qualidade de vida.

Sobrevivência global

Pembrolizumab mais quimioterapia à base de platina ± bevacizumab em comparação com quimioterapia à base de platina ± bevacizumab, mostrou diferença estatisticamente significativa em relação a sobrevivência global, favorecendo o grupo pembrolizumab. Trata-se no entanto de dados muito imaturos, à data da primeira análise interina. Este facto pode sobrestimar os resultados, e dificulta a quantificação da magnitude do efeito do tratamento.

Na população ITT, a mediana de sobrevivência global foi de 24,4 meses (IC95% 19,2 a NA) no grupo pembrolizumab, e de 16,5 meses (IC95% 14,5 a 19,4) no grupo controlo (razão de riscos 0,67; IC95%

0,54 a 0,84; $p=0,0003$ [unilateral]). A taxa de sobrevivência global aos 24 meses foi de 50,4% (IC95% 43,8 a 56,6) no grupo pembrolizumab, e de 40,4% (IC95% 34,0 a 46,6) no grupo controlo.

Assim, ficou demonstrado o benefício adicional pembrolizumab mais quimioterapia à base de platina $\pm$ bevacizumab em relação a quimioterapia à base de platina $\pm$ bevacizumab em termos de sobrevivência global.

Sobrevivência livre de progressão

Pembrolizumab mais quimioterapia à base de platina $\pm$ bevacizumab em comparação com quimioterapia à base de platina $\pm$ bevacizumab, mostrou diferença estatisticamente significativa em relação a sobrevivência livre de progressão, favorecendo o grupo pembrolizumab. Trata-se no entanto de dados muito imaturos, à data da primeira análise interina. Este facto pode sobrestimar os resultados, e dificulta a quantificação da magnitude do efeito do tratamento.

Na população ITT, a mediana de sobrevivência livre de progressão foi de 10,4 meses (IC95% 9,1 a 12,1) no grupo pembrolizumab, e de 8,2 meses (IC95% 6,4 a 8,4) no grupo controlo (razão de riscos 0,65; IC95% 0,53 a 0,79; $p<0,0001$ [unilateral]). A taxa de sobrevivência livre de progressão aos 24 meses foi de 31,6% (IC95% 24,7 a 38,8) no grupo pembrolizumab, e de 12,8% (IC95% 7,0 a 20,4) no grupo controlo.

Assim, ficou demonstrado o benefício adicional pembrolizumab mais quimioterapia à base de platina $\pm$ bevacizumab em relação a quimioterapia à base de platina $\pm$ bevacizumab em termos de sobrevivência livre de progressão.

Taxa de resposta objetiva

Pembrolizumab mais quimioterapia à base de platina $\pm$ bevacizumab em comparação com quimioterapia à base de platina $\pm$ bevacizumab, mostrou diferença estatisticamente significativa em relação a taxa de resposta objetiva, favorecendo o grupo pembrolizumab.

Na população ITT, na data da primeira análise interina, a taxa de resposta objetiva era de 65,9% (IC95% 60,3 a 71,2) no grupo pembrolizumab, e de 50,8% (IC95% 45,1 a 56,5) no grupo controlo (diferença 15,3%; IC95% 7,8 a 22,6; p nominal $<0,0001$ (unilateral)).

Assim, ficou demonstrado o benefício adicional pembrolizumab mais quimioterapia à base de platina ± bevacizumab em relação a quimioterapia à base de platina ± bevacizumab em termos de taxa de resposta objetiva.

Duração da resposta

Pembrolizumab mais quimioterapia à base de platina ± bevacizumab em comparação com quimioterapia à base de platina ± bevacizumab, não mostrou diferença estatisticamente significativa em relação a duração de resposta.

Na população ITT, na data da primeira análise interina, a mediana da duração da resposta era de 18,0 meses (IC95% 1,3 a 24,2) no grupo pembrolizumab, e de 10,4 meses (IC95% 1,5 a 22,0) no grupo controlo.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional pembrolizumab mais quimioterapia à base de platina ± bevacizumab em relação a quimioterapia à base de platina ± bevacizumab em termos de duração de resposta.

Eventos adversos

Pembrolizumab mais quimioterapia à base de platina ± bevacizumab apresentou uma incidência de eventos adversos semelhante a quimioterapia à base de platina ± bevacizumab. Observaram-se eventos adversos em 305/307 doentes (99,3%) no grupo pembrolizumab, e em 307/309 doentes (99,4%) no grupo controlo.

Eventos adversos graves

Pembrolizumab mais quimioterapia à base de platina ± bevacizumab apresentou uma incidência de eventos adversos graves superior ao controlo. Observaram-se eventos adversos graves em 153/307 doentes (49,8%) no grupo pembrolizumab, e em 131/309 doentes (42,4%) no grupo controlo.

Interrupção do tratamento por eventos adversos

Pembrolizumab mais quimioterapia à base de platina ± bevacizumab apresentou um maior número de interrupções de tratamento por eventos adversos do que o grupo controle. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 115/307 doentes (37,5%) no grupo pembrolizumab, e em 82/309 doentes (26,5%) no grupo controle.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Pembrolizumab mais quimioterapia à base de platina ± bevacizumab apresentou uma mortalidade relacionada com o tratamento semelhante a quimioterapia à base de platina ± bevacizumab. Morreram por eventos adversos 2/307 doentes (0,7 %) no grupo pembrolizumab, e em 4/309 doentes (1,3%) no grupo controle.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. O TAIM submeteu apenas um estudo relevante.

A certeza da evidência foi classificada como muito baixa para a medida de resultado ‘qualidade de vida’, como baixa para a medida de resultado ‘duração da resposta’, e como moderada para todas as outras medidas de resultado (Tabela 10).

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

Tabela 10 - Avaliação da certeza de resultados (estudo P826V01MK3475)

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Sobrevida global	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	moderada	1
Qualidade de vida	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	Não*	Sim	Não***	NA	muito baixa	1
Sobrevivência livre de progressão	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	moderada	1
Taxa de resposta	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	moderada	1
Duração da resposta	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não***	NA	baixa	1
Mortalidade relacionada com o medicamento	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	moderada	1
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	moderada	1
Taxa de eventos adversos G3-4	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	moderada	1
Taxa de eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	moderada	1
Eventos adversos de especial interesse (e.g. neutropenia febril e eventos adversos imuno-mediados)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	moderada	1

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de pembrolizumab “*em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab, para o tratamento de cancro do colo do útero persistente, recorrente ou metastático, em adultas cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1* ”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de pembrolizumab numa única população (doentes adultos com cancro do colo do útero persistente, recorrente ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1), em que a intervenção era pembrolizumab em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab, e os comparadores eram quimioterapia baseada em platina (cisplatina ou carboplatina) + paclitaxel $\pm$ bevacizumab (comparador 1); quimioterapia baseada em platina (cisplatina ou carboplatina) + topotecano, gemcitabina ou vinorelbina (comparador 2); e monoterapia com paclitaxel, topotecano, vinorelbina ou gemcitabina (comparador 3). O comparador 1 é habitualmente utilizado em primeira linha de tratamento, enquanto os comparadores 2 e 3 são utilizados em segunda linha e posteriores.

O TAIM submeteu um único estudo (P826V01MK3475). O estudo P826V01MK3475, foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 151 centros de 19 países (Portugal não participou), que incluiu 617 doentes com cancro do colo do útero persistente, recorrente, ou metastático, não previamente tratados, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem até 35 ciclos de três semanas de pembrolizumab 200 mg (n= 308), ou placebo (n= 309), sendo este tratamento, em ambos os grupos de tratamento, em combinação com quimioterapia à base de platina e, ao critério do investigador, bevacizumab, e avaliou a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global. A quimioterapia incluiu ciclos de 3 semanas de paclitaxel 175 mg/m² em perfusão endovenosa, mais cisplatina 50 mg/m² ou carboplatina 5 AUC em perfusão endovenosa, com ou sem bevacizumab 15 mg/m² em perfusão endovenosa.

O estudo incluiu doentes com adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso, ou carcinoma de células escamosas do colo do útero, persistente, recorrente, ou metastático, não previamente tratados com quimioterapia sistémica, não elegíveis para tratamento curativo (por exemplo, cirurgia ou radioterapia). Os doentes tinham de apresentar doença mensurável pelo RECIST 1.1, avaliada pelo investigador, e ter um estado funcional ECOG de 0 ou 1. Foram excluídos os doentes com metástases ativas do sistema nervoso central ou meningite carcinomatosa; que tivessem outra neoplasia maligna com necessidade

de tratamento nos últimos 3 anos; ou que tivessem recebido previamente quimioterapia sistêmica para tratar a neoplasia do colo do útero.

Os doentes tinham uma mediana de 51 anos, 100% eram do sexo feminino, 58,3% de raça branca e 17,8% de raça asiática. Os doentes do grupo pembrolizumab apresentavam uma maior proporção de doentes de raça asiática (21,1% vs. 14,6%), e uma menor proporção de doentes de raça branca (55,2% vs. 61,5%).

Do total, 56,4% apresentavam estado funcional ECOG de 0, e 43,3% estado funcional ECOG de 1. Apresentavam doença em estadio I 20,3%, em estadio II 28,8%, em estadio III 2,1%, em estadio IIIA 1,9%, em estadio IIIB 14,3%, em estadio IVA 1,8%, e em estadio IVB 30,8%, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento. Apresentavam doença metastática 19,8%, doença persistente ou recorrente com metástases à distância 61,3%, e doença persistente ou recorrente sem metástases à distância 19,0%. O grupo pembrolizumab apresentava uma maior proporção de doentes com doença persistente ou recorrente com metástases à distância (64,6% vs. 57,9%), e menor proporção de doentes com doença persistente ou recorrente sem metástases à distância (16,6% vs. 21,4%). Em relação ao estado PD-L1, apresentavam CPS<1% 11,2%. Foram medicados com bevacizumab 63,0%, sem diferenças entre grupos de tratamento.

Em termos de eficácia comparativa, pembrolizumab mais quimioterapia à base de platina ± bevacizumab mostrou benefício adicional em relação a quimioterapia à base de platina ± bevacizumab em termos de sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, e taxa de resposta objetiva, e não demonstrou benefício adicional em termos de qualidade de vida, duração de resposta ou segurança.

Em relação à **qualidade de vida relacionada com a saúde**, a qualidade de vida foi avaliada pela variação, entre o basal e a semana 30, na pontuação do estado de saúde global do EORTC QLQ-C30. Contudo, a qualidade de vida foi uma medida meramente exploratória, em que a taxa de preenchimento completo dos questionários EORTC QLQ-C30 na população ITT na semana 21 foi de 72,4% no grupo pembrolizumab e de 67,3% no grupo controlo, e não são reportados na semana 30 mas sendo provavelmente inferiores a 60%. Assim, estes resultados foram considerados não informativos para a tomada de decisão.

Em relação à **sobrevivência global**, pembrolizumab mais quimioterapia à base de platina ± bevacizumab em comparação com quimioterapia à base de platina ± bevacizumab, mostrou diferença

estatisticamente significativa, favorecendo o grupo pembrolizumab. Na população ITT, a mediana de sobrevivência global foi de 24,4 meses (IC95% 19,2 a NA) no grupo pembrolizumab, e de 16,5 meses (IC95% 14,5 a 19,4) no grupo controlo (razão de riscos 0,67; IC95% 0,54 a 0,84; $p=0,0003$ [unilateral]), uma diferença de 7,9 meses. A taxa de sobrevivência global aos 24 meses foi de 50,4% (IC95% 43,8 a 56,6) no grupo pembrolizumab, e de 40,4% (IC95% 34,0 a 46,6) no grupo controlo. Trata-se no entanto de dados muito imaturos, à data da primeira análise interina, e este facto pode sobrestimar os resultados, dificultando a quantificação da magnitude do efeito do tratamento.

Em relação à **sobrevivência livre de progressão**, pembrolizumab mais quimioterapia à base de platina ± bevacizumab em comparação com quimioterapia à base de platina ± bevacizumab, mostrou diferença estatisticamente significativa, favorecendo o grupo pembrolizumab. Na população ITT, a mediana de sobrevivência livre de progressão foi de 10,4 meses (IC95% 9,1 a 12,1) no grupo pembrolizumab, e de 8,2 meses (IC95% 6,4 a 8,4) no grupo controlo (razão de riscos 0,65; IC95% 0,53 a 0,79; $p<0,0001$ [unilateral]). A taxa de sobrevivência livre de progressão aos 24 meses foi de 31,6% (IC95% 24,7 a 38,8) no grupo pembrolizumab, e de 12,8% (IC95% 7,0 a 20,4) no grupo controlo. Trata-se, no entanto, de dados muito imaturos, à data da primeira análise interina. Este facto pode sobrestimar os resultados, e dificulta a quantificação da magnitude do efeito do tratamento.

Em relação à **taxa de resposta objetiva**, pembrolizumab mais quimioterapia à base de platina ± bevacizumab em comparação com quimioterapia à base de platina ± bevacizumab, mostrou diferença estatisticamente significativa, favorecendo o grupo pembrolizumab. Na população ITT, na data da primeira análise interina, a taxa de resposta objetiva era de 65,9% (IC95% 60,3 a 71,2) no grupo pembrolizumab, e de 50,8% (IC95% 45,1 a 56,5) no grupo controlo (diferença 15,3%; IC95% 7,8 a 22,6; p nominal $<0,0001$ (unilateral). De salientar, que se trata de uma análise exploratória não ajustada para multiplicidade.

Em relação à **duração da resposta**, pembrolizumab mais quimioterapia à base de platina ± bevacizumab em comparação com quimioterapia à base de platina ± bevacizumab, não mostrou diferença estatisticamente significativa. Na população ITT, na data da primeira análise interina, a mediana da duração da resposta era de 18,0 meses (IC95% 1,3 a 24,2) no grupo pembrolizumab, e de 10,4 meses (IC95% 1,5 a 22,0) no grupo controlo. De salientar, que se trata de uma análise exploratória não ajustada para multiplicidade.

Em relação a **eventos adversos**, pembrolizumab mais quimioterapia à base de platina ± bevacizumab apresentou uma incidência de eventos adversos semelhante a quimioterapia à base de platina ± bevacizumab. Observaram-se eventos adversos em 305/307 doentes (99,3%) no grupo pembrolizumab, e em 307/309 doentes (99,4%) no grupo controle.

Em relação a **eventos adversos graves**, pembrolizumab mais quimioterapia à base de platina ± bevacizumab apresentou uma incidência de eventos adversos graves superior ao controle. Observaram-se eventos adversos graves em 153/307 doentes (49,8%) no grupo pembrolizumab, e em 131/309 doentes (42,4%) no grupo controle.

Em relação a **descontinuação do tratamento por eventos adversos**, pembrolizumab mais quimioterapia à base de platina ± bevacizumab apresentou um maior número de descontinuações de tratamento por eventos adversos do que o grupo controle. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 115/307 doentes (37,5%) no grupo pembrolizumab, e em 82/309 doentes (26,5%) no grupo controle.

Em relação a **mortalidade relacionada com o tratamento**, pembrolizumab mais quimioterapia à base de platina ± bevacizumab apresentou uma mortalidade relacionada com o tratamento semelhante a quimioterapia à base de platina ± bevacizumab. Morreram por eventos adversos 2/307 doentes (0,7 %) no grupo pembrolizumab, e em 4/309 doentes (1,3%) no grupo controle.

A indicação em avaliação é pembrolizumab em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab, para o tratamento de cancro do colo do útero persistente, recorrente ou metastático, em adultas cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1 , ou seja, inclui o tratamento de primeira linha e tratamentos de linhas subsequentes. Contudo, o estudo P826V01MK3475 apenas incluiu doentes com cancro do colo do útero, persistente, recorrente, ou metastático, não previamente tratados com quimioterapia sistémica, tendo excluído os doentes que tivessem recebido previamente quimioterapia sistémica para tratar a neoplasia do colo do útero, ou seja, apenas incluiu doentes em primeira linha de tratamento. Assim, o benefício adicional de pembrolizumab em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab em segunda linha e posteriores é desconhecido.

De acordo com a matriz de avaliação, a intervenção era pembrolizumab em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab, e os comparadores eram quimioterapia baseada em platina (cisplatina ou carboplatina) + paclitaxel ± bevacizumab (comparador 1); quimioterapia baseada em platina (cisplatina ou carboplatina) + topotecano, gemcitabina ou vinorelbina (comparador 2); e

monoterapia com paclitaxel, topotecano, vinorelbina ou gemcitabina (comparador 3). O comparador 1 é habitualmente utilizado em primeira linha de tratamento, enquanto os comparadores 2 e 3 são habitualmente utilizados em tratamento de segunda linha e tratamentos subsequentes. Contudo, no único estudo submetido pelo TAIM, a quimioterapia incluiu paclitaxel mais cisplatina 50 mg/m² ou carboplatina 5 AUC, com ou sem bevacizumab, ou seja, este regime coincidia com o comparador 1. Como referido, este comparador é o habitualmente utilizado na prática clínica em Portugal no tratamento de primeira linha. Como a população incluída no estudo P826V01MK3475 recebeu tratamento em primeira linha, este estudo é relevante para avaliação do benefício adicional do regime com pembrolizumab neste contexto. Contudo, não foram submetidos dados de tratamento em segunda linha e posteriores.

Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de pembrolizumab *“em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab, para o tratamento de cancro do colo do útero persistente, recorrente ou metastático, em adultas cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1 ”*.

Concluiu-se que existe indicação de benefício adicional de pembrolizumab em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab em relação a quimioterapia com ou sem bevacizumab, para tratamento de primeira linha.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Um estudo (P826V01MK3475) aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 151 centros de 19 países (Portugal não participou), que incluiu 617 doentes com cancro do colo do útero persistente, recorrente, ou metastático, não previamente tratados, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem até 35 ciclos de pembrolizumab 200 mg cada três semanas (n= 308), ou placebo (n= 309), mais quimioterapia à base de platina e, ao critério do investigador, bevacizumab, avaliou a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global. A quimioterapia incluiu ciclos de 3 semanas de paclitaxel 175 mg/m² em perfusão endovenosa, mais cisplatina 50 mg/m² ou carboplatina 5 AUC em perfusão endovenosa, com ou sem bevacizumab 15 mg/m² em perfusão endovenosa.

- O estudo P826V01MK3475 mostrou benefício adicional de pembrolizumab em combinação com quimioterapia ± bevacizumab em relação a quimioterapia à base de platina ± bevacizumab em termos de sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, e taxa de resposta objetiva, e não demonstrou benefício adicional em termos de qualidade de vida, duração de resposta ou segurança. Em relação à sobrevivência global, pembrolizumab mais quimioterapia à base de platina ± bevacizumab em comparação com quimioterapia à base de platina ± bevacizumab, mostrou diferença estatisticamente significativa, favorecendo o grupo pembrolizumab. Na população ITT, a mediana de sobrevivência global foi de 24,4 meses (IC95% 19,2 a NA) no grupo pembrolizumab, e de 16,5 meses (IC95% 14,5 a 19,4) no grupo controlo (razão de riscos 0,67; IC95% 0,54 a 0,84; $p=0,0003$ [unilateral]), uma diferença de 7,9 meses. Tratam-se, no entanto, de dados muito imaturos, à data da primeira análise interina, e este facto pode sobrestimar os resultados, e dificulta a quantificação da magnitude do efeito do tratamento.
- A indicação em avaliação é pembrolizumab em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab, para o tratamento de cancro do colo do útero persistente, recorrente ou metastático, em adultas cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1 , ou seja, inclui o tratamento de primeira linha e tratamentos de linhas subsequentes. Contudo, o estudo P826V01MK3475 apenas incluiu doentes com cancro do colo do útero, persistente, recorrente, ou metastático, não previamente tratados com quimioterapia sistémica, tendo excluído os doentes que tivessem recebido previamente quimioterapia sistémica para tratar a neoplasia do colo do útero, ou seja, apenas incluiu doentes em primeira linha de tratamento. Assim, o benefício adicional de pembrolizumab em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab em segunda linha e posteriores é desconhecido.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de pembrolizumab “*em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab, para o tratamento de cancro do colo do útero persistente, recorrente ou metastático, em adultas cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1* ”.

Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável de pembrolizumab em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab em relação a quimioterapia com ou sem bevacizumab, para tratamento de primeira linha.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Um estudo (P826V01MK3475) aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 151 centros de 19 países (Portugal não participou), que incluiu 617 doentes com cancro do colo do útero persistente, recorrente, ou metastático, não previamente tratados, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem até 35 ciclos de pembrolizumab 200 mg cada três semanas (n= 308), ou placebo (n= 309), mais quimioterapia à base de platina e, ao critério do investigador, bevacizumab, avaliou a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global. A quimioterapia incluiu paclitaxel 175 mg/m² em perfusão endovenosa, mais cisplatina 50 mg/m² ou carboplatina 5 AUC em perfusão endovenosa em ciclos de 3 semanas, com ou sem bevacizumab 15 mg/m² em perfusão endovenosa.
- O estudo P826V01MK3475 mostrou benefício adicional de pembrolizumab em combinação com quimioterapia $\pm$ bevacizumab em relação a quimioterapia à base de platina $\pm$ bevacizumab em termos de sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, e taxa de resposta objetiva, e não demonstrou benefício adicional em termos de qualidade de vida, duração de resposta ou segurança. Em relação à sobrevivência global, pembrolizumab mais quimioterapia à base de platina $\pm$ bevacizumab em comparação com quimioterapia à base de platina $\pm$ bevacizumab, mostrou diferença estatisticamente significativa, favorecendo o grupo pembrolizumab. Na população ITT, a mediana de sobrevivência global foi de 24,4 meses (IC95% 19,2 a NA) no grupo pembrolizumab, e de 16,5 meses (IC95% 14,5 a 19,4) no grupo controlo (razão de riscos 0,67; IC95% 0,54 a 0,84; p=0,0003 [unilateral]), uma diferença de 7,9 meses. Tratam-se, no entanto, de dados muito imaturos, à data da primeira análise interina, e este facto pode sobrestimar os resultados, dificultando a quantificação da magnitude do efeito do tratamento.

- A indicação em avaliação é pembrolizumab em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab, para o tratamento de cancro do colo do útero persistente, recorrente ou metastático, em adultas cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1 , ou seja, inclui o tratamento de primeira linha e tratamentos de linhas subsequentes. Contudo, o estudo P826V01MK3475 apenas incluiu doentes com cancro do colo do útero, persistente, recorrente, ou metastático, não previamente tratados com quimioterapia sistémica, e não elegíveis para tratamento curativo (por exemplo, cirurgia ou radioterapia), tendo excluído os doentes que tivessem recebido previamente quimioterapia sistémica para tratar a neoplasia do colo do útero, ou seja, apenas incluiu doentes em primeira linha de tratamento. Assim, o benefício adicional de pembrolizumab em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab em segunda linha e posteriores é desconhecido.

É recomendado que o regime de pembrolizumab em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumab não seja financiado no tratamento de segunda linha e posteriores.

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

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

Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Pembrolizumab). INFARMED IP. Versão 1.0. 26-07-2022

Clinical Study Report: Protocolo P826V01MK3475. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, trial of pembrolizumab (MK-3475) plus chemotherapy versus chemotherapy plus placebo for the first-line treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (KEYNOTE-826). 19-AUG-2021