

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## KEYTRUDA (PEMBROLIZUMAB)

no tratamento do carcinoma de células renais (CCR) avançado em adultos

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

11/02/2022

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 28/01/2022

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** pembrolizumab

**Nome do medicamento:** Keytruda

**Apresentações:** *Concentrado para solução para perfusão, doseado a 25mg/ml, nº registo 5691472*

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

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** pembrolizumab em combinação com axitinib está indicado para o tratamento em primeira linha de carcinoma de células renais (CCR) avançado em adultos, histologia de células claras e risco intermédio.

### RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Keytruda (pembrolizumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento, em combinação com axitinib, em primeira linha do carcinoma de células renais (CCR) avançado em adultos.

Face ao comparador sunitinib e pazopanib, o medicamento pembrolizumab em combinação com axitinib apresentou dados sugestivos de valor terapêutico acrescentado não quantificável relativamente ao sunitinib e pazopanib na subpopulação de doentes com carcinoma de células renais avançado, histologia de células claras de risco intermédio.

No CCR avançado de células claras de risco favorável, o pembrolizumab + axitinib apresentou dados sugestivos de comparabilidade ao sunitinib e pazopanib.

No CCR avançado de células claras de risco alto, o pembrolizumab + axitinib apresentou dados sugestivos de valor terapêutico acrescentado não quantificável relativamente ao sunitinib e pazopanib e comparabilidade relativamente ao temsirolimus.

Keytruda (pembrolizumab)

No CCR avançado de células não claras não existem dados que permitam avaliar a eficácia e segurança do pembrolizumab + axitinib.

#### RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO:

**Indicação financiada:** pembrolizumab em combinação com axitinib está indicado para o tratamento em primeira linha de carcinoma de células renais (CCR) avançado em adultos, histologia de células claras e risco intermédio.

**Subpopulações não financiadas:** não foi submetida evidência farmacoeconómica para a população de doentes com CCR avançado histologia de células claras de risco favorável, CCR avançado histologia de células claras de risco alto nem para a população de doentes com CCR avançado de células não claras, pelo que pembrolizumab em associação com axitinib não se encontra financiado no SNS para estas indicações terapêuticas.

#### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento pembrolizumab em combinação com axitinib no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

O carcinoma do rim é responsável por 5% e 3% das neoplasias sólidas no adulto em homens e mulheres respetivamente. Representa o 7º cancro mais comum nos homens e o 10º cancro mais comum nas mulheres. As estatísticas disponíveis incluem não só os tumores do parênquima renal, mas também tumores uroteliais da pélvis renal. O carcinoma de células renais (CCR) corresponde a cerca de 80% de todos os cancros do rim e compreende um espectro alargado de entidades histopatológicas. Os três tipos histológicos principais de carcinoma de células renais são: carcinoma de células claras, carcinoma papilar (tipos I e II) e carcinoma cromóforo.

Em Portugal, o registo oncológico nacional (RON) de 2010, registou 981 novos casos (637 homens e 344 mulheres), com uma taxa de incidência de 7,2/100000 quando padronizada para a população europeia (10,2 nos homens e 4,6 nas mulheres), sendo responsável por 1,6% do total de óbitos por tumores.

Segundo os dados da GLOBOCAN em Portugal, em 2012 terão ocorrido 1004 novos casos de cancro do rim (665 no homem e 339 na mulher) e estima-se que em 2015 tenham sido 1039 (689 no homem e 350 na mulher).

Em Portugal, em 2012 ocorreram 368 mortes por cancro do rim e em 2015, 382. A taxa de mortalidade estimada é de 2,2 / 100000 habitantes.

Na altura do diagnóstico, cerca de um terço dos doentes apresenta doença localmente avançada ou metastizada e dos doentes com doença localizada submetidos a nefrectomia, 20%-30% desenvolverão doença metastática. O CCR avançado abrange a doença localmente avançada, que inclui tumores T3 e T4 da classificação TNM, e a doença metastática.

A mediana da idade ao diagnóstico do CCR é de 64 anos. A sobrevida aos 5 anos para doentes com doença confinada ao rim é de 70 a 90%, sendo que esta taxa diminui em 15 a 20% quando associada a invasão da gordura peri-renal. O prognóstico agrava-se de forma clara para doentes com envolvimento ganglionar e doença metastática, com taxas de sobrevida aos 5 e 10 anos, respetivamente de 5 a 30% e de 0-5%.

Na doença avançada, o score do Memorial Sloane Kettering Cancer Centre (MSKCC) era o gold standard para a avaliação de risco na era das citocinas. Foi efetuado um refinamento dos fatores do score do MSKCC com o score do International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC), que passou a incluir 6 fatores de risco:

- Performance status de Karnofsky <80%,
- Valor de hemoglobina abaixo do limite inferior do normal,
- Tempo desde o diagnóstico ao tratamento < 1 ano,
- Valor de cálcio corrigido acima do limite superior do normal,
- Contagem de neutrófilos acima do limite superior do normal,
- Contagem de plaquetas acima do limite superior do normal.

No score da IMDC, incluem-se no grupo de risco baixo/favorável os doentes sem fatores de risco, no grupo de risco intermédio aqueles com 1 ou 2 fatores de risco, e consideram-se de risco alto os que apresentam 3 a 6 fatores de risco.

Em Portugal, o cancro do rim representa cerca de 1,8% de todos os tumores malignos. De acordo com o Registo Oncológico Nacional de 2010 registaram-se 981 novos casos de cancro do rim. Na altura do diagnóstico, cerca de um terço dos doentes apresenta doença localmente avançada ou metastizada (cerca de 320-350); uma parte dos doentes submetidos a nefrectomias, acabam por desenvolver doença metastática.

O CCR é um cancro resistente à quimioterapia, hormonoterapia e radioterapia. Durante décadas, as opções terapêuticas para os doentes com carcinoma de células renais avançado/metastático foram limitadas.

O tratamento do CCR metastático tem vindo a evoluir nos últimos anos, devido a um maior conhecimento da patogénese molecular do CCR e do desenvolvimento de terapêuticas alvo. A partir do final de 2005, com a introdução de terapêuticas anti-VEGF, dos inibidores da mTOR e, mais recentemente, da imunoterapia, tem vindo a verificar-se uma melhoria da sobrevivência destes doentes.

Assim, o impacto económico e social associado ao carcinoma de células renais metastizado, tanto para os sistemas de saúde como para a sociedade, é substancial. Além do impacto económico direto, com o custo dos tratamentos e gastos relacionados com os internamentos dos doentes com CCR metastático, há que considerar o impacto a nível dos anos de vida perdidos devido a morte prematura, número de anos com incapacidade e impacto social e familiar, sobretudo nos cuidadores que acompanham o doente na fase avançada da doença.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O pembrolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, anti recetor da proteína de morte programada-1 (PD-1) (isótopo IgG4/kappa com uma alteração de sequência estabilizadora na região Fc) produzido em células de ovário de hamster chins por tecnologia de ADN recombinante.

O axitinib é um inibidor seletivo da tirosina cinase dos recetores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR)-1, VEGFR-2 e VEGFR-3. Estes recetores estão implicados na angiogénese patológica, no crescimento tumoral e na progressão metastática do cancro.

As opções terapêuticas utilizadas em 1ª linha no CCR avançado são o sunitinib, pazopanib e o temsirolimus.

O sunitinib inibe múltiplos recetores da tirosina-cinase que estão implicados no crescimento tumoral, na neoangiogénese e na progressão metastática do cancro. O sunitinib foi identificado como inibidor dos recetores do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR $\alpha$  e PDGFR $\beta$ ), recetores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR1, VEGFR2, e VEGFR3), recetor do fator das células estaminais (KIT), recetor Fms-like da tirosina-cinase3 (FLT3), recetor do fator estimulador de colónias (CSF-1R) e o recetor do fator neutrotrófico derivado de células gliais (RET).

O pazopanib, é indicado no tratamento do carcinoma de células renais avançado por ser um inibidor de múltiplas tirosina quinases, nomeadamente nos alvos VEGFR 1, 2 e 3, PDGFR  $\alpha$  e  $\beta$  e c-KIT. Recentemente, o pazopanib demonstrou num ensaio de grandes dimensões de fase III, que a sua eficácia não é inferior ao sunitinib, sendo estes os dois fármacos mais utilizados no tratamento do CCR, atualmente.

O temsirolimus é um inibidor seletivo do mTOR (alvo da rapamicina do mamífero). O temsirolimus liga-se a uma proteína intracelular (FKBP-12) e o complexo proteína-temsirolimus liga-se e inibe a atividade do mTOR que controla a divisão celular.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	CCR de células claras <ul style="list-style-type: none"> <li>Risco favorável</li> </ul>	Pembrolizumab + axitinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sunitinib</li> <li>Pazopanib</li> </ul>
2	CCR de células claras <ul style="list-style-type: none"> <li>Risco intermédio</li> </ul>	Pembrolizumab + axitinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sunitinib</li> <li>Pazopanib</li> </ul>
3	CCR de células claras <ul style="list-style-type: none"> <li>Risco alto</li> </ul>	Pembrolizumab + axitinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sunitinib</li> <li>Pazopanib</li> <li>Temsirolimus</li> </ul>
4	CCR de células não claras	Pembrolizumab + axitinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sunitinib</li> </ul>

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

Medidas de avaliação	Pontuação Atribuída	Classificação da importância das medidas
<i>Medidas de eficácia</i>		
Sobrevida global (OS)	9	Crítico
Sobrevida livre de recorrência	6	Importante
Taxa de resposta	5	Importante
Qualidade de vida	9	Crítico
<i>Medidas de Segurança</i>		
Eventos adversos	6	importante
Eventos adversos de grau 3 ou 4	7	crítico
Interrupção de tratamento por toxicidade	8	crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	crítico

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Estudo Keynote-426 <sup>(1)</sup>
- NMA de julho de 2019 <sup>(2)</sup>
- NMA de janeiro 2020 <sup>(3)</sup>
- MAIC e PSA de maio de 2019 <sup>(4)</sup>

### Lista de estudos excluídos da avaliação:

- MAIC e PSA de maio de 2019 <sup>(4)</sup>

Trata-se de uma MAIC e PSA realizada para tentar responder à subpopulação 4 de doentes com CCR avançado de células não claras que não foram incluídos no estudo Keynote-426.

Esta MAIC utiliza uma extrapolação de dados da coorte B do estudo Keynote-427, com realização de terapêutica em braço único de pembrolizumab isolado e dos estudos ASPEN e ESPN para o sunitinib isolado. Tentando extrapolar para os dados do Keynote-426.

Não foi exposto à intervenção em avaliação, associação de pembrolizumab com o axitinib, qualquer doente com CCR avançado de células não claras, não sendo assim possível efetuar qualquer comparação indireta para esta população, por ausência de dados para a intervenção em avaliação.

## Estudos incluídos na análise

- **Estudo Keynote 426** <sup>(1)</sup>

O estudo KEYNOTE-426 foi ensaio clínico de fase 3 multicêntrico, aleatorizado, aberto, de pembrolizumab em combinação com axitinib versus sunitinib em primeira linha (1L) de carcinoma de células renais (CCR) avançado de histologia de células claras.

### ***Desenho do estudo***

A aleatorização para pembrolizumab + axitinib vs sunitinib foi efetuada numa razão 1:1, com estratificação de acordo com risco IMDC (risco baixo, intermédio ou elevado) e região geográfica (América do Norte, Europa ocidental, ou resto do Mundo).

Após a progressão ad doença os investigadores podiam iniciar qualquer tratamento anti-neoplásico de acordo com o standard of care local. Os doentes que progredissem sob sunitinib não poderiam receber pembrolizumab.

A figura 1 mostra o desenho do estudo.

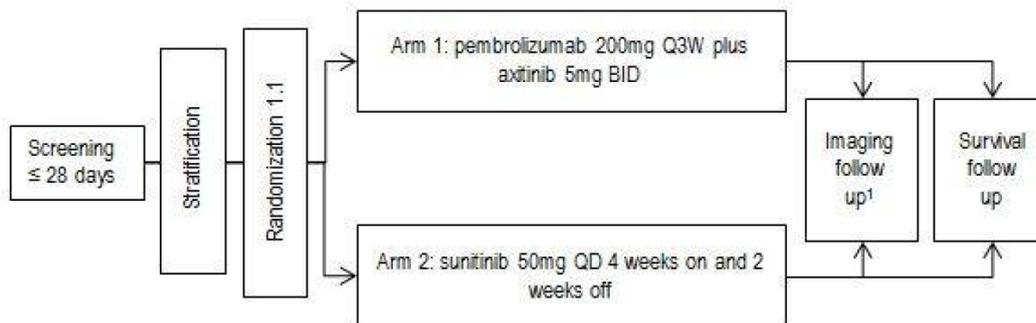


Figura 1 – Desenho do estudo

### ***Crítérios de Inclusão***

Idade  $\geq 18$  anos; CCR de histologia com componente de células claras (com ou sem características sarcomatóides); doença em estágio IV (1º diagnóstico ou recorrência); ausência de tratamento sistémico prévio para doença avançada; disponibilidade de tecido tumoral não previamente irradiado; Índice de Karnofsky  $\geq 70\%$  (avaliação 10 dias antes da aleatorização); doença mensurável ( $\geq 1$  lesão mensurável) (critérios RECIST v1.1); amostra disponível para determinação do nível de expressão PD-L1; se em terapêutica anti-reabsortiva (incluindo mas não limitada a bifosfonatos ou inibidores RANK-L) as doses tinham que estar estabilizadas até 4 semanas antes da aleatorização. Podiam ser incluídos doentes com metástases cerebrais desde que estáveis até 4 semanas antes da aleatorização.

### ***Critérios de exclusão***

Metástases sintomáticas do SNC, doença autoimune ativa, pressão arterial sistólica  $\geq 150$  mmHg ou pressão arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg, história de evento cardiovascular isquémico ou insuficiência cardíaca congestiva de classe New York Heart Association III ou IV, doentes em terapêutica imunossupressora sistémica, terapêutica prévia com agentes VEGF/VEGFR ou mTOR (embora terapêutica adjuvante ou neoadjuvante prévia com estes agentes fosse aceitável se completada até 12 meses antes da aleatorização).

### ***Protocolo de avaliação dos doentes no estudo***

Os parâmetros de eficácia foram avaliados em ITT (incluiu qualquer doente aleatorizado) e os parâmetros de segurança, na população de segurança (doentes que receberam, pelo menos, uma dose da medicação em estudo).

As avaliações imagiológicas necessárias para os parâmetros de eficácia foram efetuados no baseline, na semana 12, e a partir daí de 6/6 semanas até à semana 54 e, posteriormente de 12/12 semanas. A resposta tumoral foi avaliada de acordo com os critérios RECIST v.1.1. A avaliação da sobrevivência na fase de seguimento era por contacto de 12/12 semanas.

A avaliação da expressão de PD-L1 nas células tumorais foi efetuada com amostras de tumor de arquivo ou recentes, em laboratório central utilizando o teste de imunohistoquímica (CPS calculado através da divisão do número de células PD-L1 positivas (células tumorais, linfócitos e macrófagos) pelo número total de células tumorais, e multiplicado por 100).

### ***Medicação Experimental***

Pembrolizumab: administrado por via IV, na dose de 200 mg, a cada 3 semanas, até máximo de 35 ciclos.  
Axitinib: administrado por via oral, na dose de 5 mg, BID (com aumento para 7 mg, e posteriormente para 10 mg, BID, ou reduzida para 3mg e posteriormente, 2mg, BID, de acordo com a toxicidade apresentada).  
Sunitinib: administrado por via oral, na dose de 50 mg, OD durante as primeiras 4 semanas de cada ciclo (com a duração de 6 semanas) (com redução para 37,5 mg OD, e posteriormente para 25 mg OD, nas primeiras 4 semanas cada ciclo de acordo com a toxicidade apresentada).

O tratamento foi efetuado até à progressão da doença, toxicidade inaceitável, decisão do investigador ou retirada do consentimento do doente.

Doentes com confirmação de resposta completa (CR, abreviatura da abreviatura em inglês complete response) podiam descontinuar o tratamento. Os doentes sem confirmação de progressão da doença e considerados como clinicamente estáveis foram autorizados a manter o tratamento, por decisão do investigador, até confirmação imagiológica da progressão da doença nos 28 dias seguintes à primeira observação imagiológica de progressão.

Os doentes no braço pembro + axitinib deviam descontinuar o pembrolizumab após receberem 35 doses de pembro, mas podiam continuar a receber axitinib até à progressão da doença.

No braço de tratamento da combinação de pembrolizumab e axitinib, se algum dos fármacos fosse descontinuado por motivos de toxicidade, o outro fármaco podia ser mantido.

Os doentes no braço pembro + axitinib que paravam o pembrolizumab por doença estável (ou resposta) poderiam ser elegíveis para novo tratamento com pembrolizumab até 17 infusões adicionais caso progredissem após terem parado o pembrolizumab dado na 1ª fase. Este segundo curso de pembrolizumab pressupunha as seguintes condições pré-especificadas: i) resposta completa inicial e ter recebido pelo menos 8 doses de pembrolizumab, ou ii) ter completado 35 doses (aprox. 2 anos) de pembrolizumab sem progressão de doença e não ter recebido qualquer terapêutica para o cancro desde a última dose de pembrolizumab, bem como ter um KPS of  $\geq 70\%$  e função adequada de diversos órgãos.

### ***Planeamento da Análise Estatística***

Dimensão da amostra: para uma população de 861 doentes, o ensaio teria um poder de 99% para avaliar um hazard ratio (HR) para progressão da doença ou morte de 0,60 para a comparação da combinação de pembrolizumab e axitinib versus sunitinib, para um nível alfa *one-sided* de 0,002, e assumindo 487 eventos de progressão da doença ou morte na primeira análise interina (realizada após cerca de 75% do número total de eventos ter ocorrido).

O cálculo inicial da amostra previa a inclusão de 840 doentes, com uma mediana de SLP esperada no braço do sunitinib de 11 meses, e em 380 eventos de SLP; o estudo teria um poder de 97% para detetar um HR de 0,60 (combinação de pembrolizumabe + axitinibe vs. sunitinib) e um alfa unilateral = 0,1%.

A mediana de SG esperada no braço sunitinib era de 29,3 meses; com base em 396 eventos, o estudo teria um poder de 80% de poder para detetar um HR ade 0,75 e um alfa unilateral = 2,4%.

Estavam previstas inicialmente duas análises interinas e uma análise final. Na primeira análise interina seria realizada quando todos os doentes recrutados tivessem efetuado pelo menos 4 avaliações imagiológicas e houvesse 50% de eventos para a SG (isto é, 198 mortes), o que seria expectável acontecer 21 meses após o início do estudo (e onde estariam previstos 380 eventos de SLP).

Igualmente, foi estimado um poder de 80% para detetar um HR para morte de 0,75, para um nível alfa *one-sided* de 0,023, assumindo 404 mortes e duas análises interinas (realizadas após aproximadamente 48% do número total estimado de mortes ter ocorrido para a primeira análise interina e 74% na segunda análise interina). Foi estipulado que a primeira análise interina deveria ocorrer, pelo menos, 7 meses após a aleatorização do último doente e após 305 eventos de progressão ou morte, no mínimo. Foi estimado que aquando da primeira análise interina, seriam observadas 195 mortes.

O controlo do erro tipo I foi efetuado pelo método gráfico de Maurer e Bretz com nível alfa unilateral de 0,025 para todas as hipóteses e análises interinas.

Foram utilizados: método Kaplan-Meier para estimar a SG, SLP e DOR; teste estratificado log-rank para estimar as diferenças na SG e SLP entre os braços; modelo proporcional de Cox e a metodologia de Efron para avaliar a magnitude da diferença entre os tratamentos; método estratificado de Miettinen e Nurminen com ponderação pela dimensão do estrato para avaliar a diferença na taxa de resposta.

### ***Outcomes avaliados no estudo***

Variável primária: sobrevivência livre de progressão (SLP), avaliada por critérios RECIST v1.1. e avaliação centralizada independente em ocultação (BICR) (*blinded independent central review*), e sobrevivência global (SG).

Variáveis secundárias: Taxa de resposta objetiva (TRO), taxa de controlo da doença (TCD) (avaliação RECIST e BICR) e duração da resposta (DOR); tempo até deterioração (TTD) (escala *Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index—Disease-Related Symptoms* (FKSI-DRS) (TTD determinado pelos 9 itens da escala FKSI-DRS, nomeadamente, falta de energia, dor, perda de peso, dor óssea, fadiga, dificuldade em respirar, tosse, febre e hematúria ); qualidade de vida (variação média do score EORTC-QLQ-C30 GHS/QoL desde o nível basal até à semana 42), segurança

Variáveis exploratórias: SLP, TRO, TCD, DOR, de acordo os critérios RECIST relacionado com eventos imunitários (irRECIST) pelo BICR; Utilidade com base no questionário EuroQoL EQ-5D- 3L; farmacocinética de pembrolizumab na combinação pembrolizumab e axitinib; Identificação de determinantes moleculares preditivos de resposta ou resistência à combinação de pembrolizumab e axitinib.

### ***Fluxo de doentes no estudo***

Na figura 2 observa-se o fluxo dos doentes. Segundo o CSR estaria estimado recrutar 840 doentes, mas foram aleatorizados 861 doentes (432 no Pembro + Axitinib; 429 no braço sunitinib).

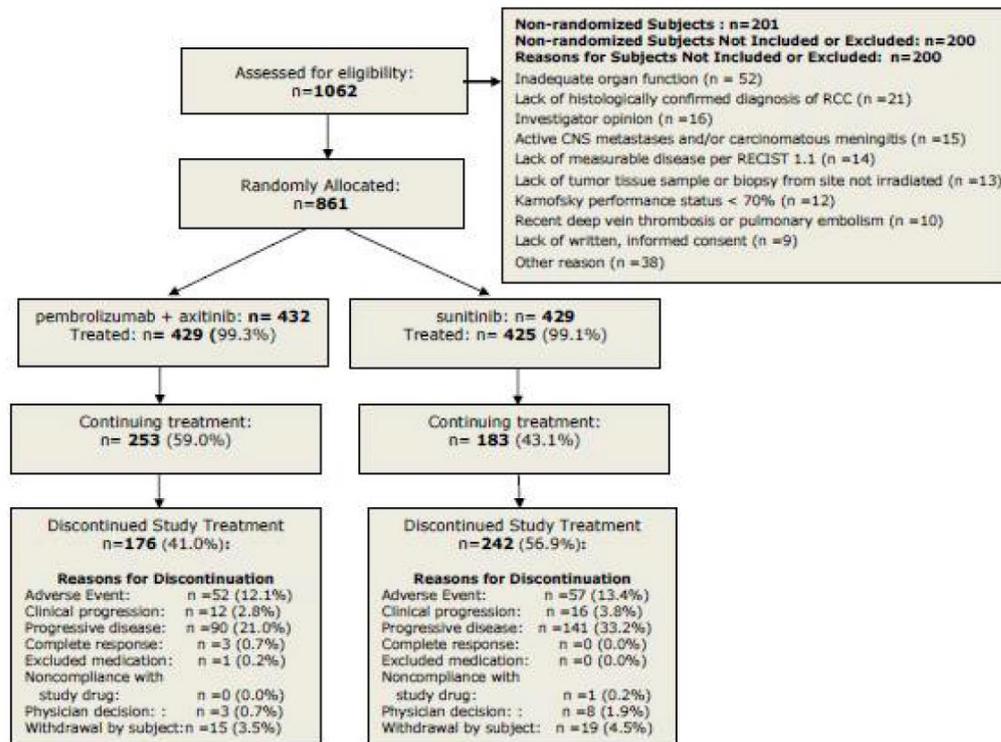


Figura 2 – Fluxo dos doentes no estudo

**Características basais dos doentes do estudo**

Na tabela 4 estão representadas as características basais dos doentes no estudo. As características estão bem equilibradas nos 2 braços de tratamento.

Tabela 4 – Características basais dos doentes do estudo

	Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	432		429		861	
<b>Gender</b>						
Male	308	(71.3)	320	(74.6)	628	(72.9)
Female	124	(28.7)	109	(25.4)	233	(27.1)
<b>Age (Years)</b>						
< 65	260	(60.2)	278	(64.8)	538	(62.5)
≥ 65	172	(39.8)	151	(35.2)	323	(37.5)
Subjects with data	432		429		861	
Mean	61.2		60.8		61.0	
SD	10.0		10.2		10.1	
Median	62.0		61.0		62.0	
Range	30 to 89		26 to 90		26 to 90	
<b>Race</b>						
Asian	66	(15.3)	71	(16.6)	137	(15.9)
Black Or African American	10	(2.3)	8	(1.9)	18	(2.1)
White	343	(79.4)	341	(79.5)	684	(79.4)
Other	4	(0.9)	4	(0.9)	8	(0.9)
Missing	9	(2.1)	5	(1.2)	14	(1.6)
<b>Ethnicity</b>						
Hispanic Or Latino	19	(4.4)	18	(4.2)	37	(4.3)
Not Hispanic Or Latino	377	(87.3)	387	(90.2)	764	(88.7)
Not Reported	14	(3.2)	12	(2.8)	26	(3.0)
Unknown	21	(4.9)	11	(2.6)	32	(3.7)
Missing	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
<b>Geographic Region of Enrolling Site</b>						
North America	104	(24.1)	103	(24.0)	207	(24.0)
Western Europe	106	(24.5)	104	(24.2)	210	(24.4)
Rest of the World	222	(51.4)	222	(51.7)	444	(51.6)

	Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Region</b>						
EU	161	(37.3)	156	(36.4)	317	(36.8)
Ex-EU	271	(62.7)	273	(63.6)	544	(63.2)
<b>Karnofsky Performance Scale</b>						
90/100	347	(80.3)	341	(79.5)	688	(79.9)
70/80	84	(19.4)	88	(20.5)	172	(20.0)
Missing	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
<b>IMDC Risk Category</b>						
Favorable	138	(31.9)	131	(30.5)	269	(31.2)
Intermediate	238	(55.1)	246	(57.3)	484	(56.2)
Poor	56	(13.0)	52	(12.1)	108	(12.5)
<b>IMDC Risk Category 2</b>						
Favorable	138	(31.9)	131	(30.5)	269	(31.2)
Intermediate or Poor	294	(68.1)	298	(69.5)	592	(68.8)
<b>PD-L1 Status</b>						
CPS ≥ 1	243	(56.3)	254	(59.2)	497	(57.7)
CPS < 1	167	(38.7)	158	(36.8)	325	(37.7)
Not Available	4	(0.9)	2	(0.5)	6	(0.7)
Missing	18	(4.2)	15	(3.5)	33	(3.8)
<b>Sites of Metastatic Disease*</b>						
Lung						
Yes	312	(72.2)	309	(72.0)	621	(72.1)
No	120	(27.8)	120	(28.0)	240	(27.9)
Lymph Node						
Yes	199	(46.1)	197	(45.9)	396	(46.0)
No	233	(53.9)	232	(54.1)	465	(54.0)
Bone						
Yes	103	(23.8)	103	(24.0)	206	(23.9)
No	329	(76.2)	326	(76.0)	655	(76.1)



A mediana de *follow-up* foi no estudo de 12.8 meses (0.1-22.0), no braço pembrolizumab + axitinib de 13.2 meses (0.1-21.5) e no braço sunitinib de 12.1 meses (0.4-22).

Após a 1ª análise interina, continuaram a receber tratamento 253 de 429 doentes (59%) no braço pembrolizumab + axitinib e 183 de 425 doentes (43.8%) no braço sunitinib.

Tratamentos subsequentes: no braço pembrolizumab + axitinib 88 doentes (50.0% de doentes que descontinuaram pembrolizumab + axitinib) receberam terapêutica posterior, a mais frequente foram inibidores do (recetor) VEGF; no braço sunitinib, 147 doentes (60.7% dos 242 doentes que descontinuaram sunitinib) receberam terapêutica posterior, a mais frequente inibidores PD-1 ou PD-L1.

### Resultados de eficácia

Os resultados apresentados no CSR submetido pela empresa referem-se à primeira análise interina pré-especificada (data de cut-off: 24 de agosto de 2018), correspondente a um tempo mediano de seguimento de 12,8 meses.

### Sobrevivência global

No braço pembrolizumab + axitinib verificou-se vantagem estatisticamente significativa sobre o sunitinib, traduzida num HR de 0.53 (95% CI: 0.38, 0.74; p=0.00005). A percentagem estimada de doentes vivos aos 12 meses foi de 89.9% (95% IC, 86.4-92.4) no braço pembrolizumab + axitinib e 78.3% (95% IC, 73.8-82.1) no braço sunitinib, e aos 18 meses, respetivamente de 82.3% (95% IC, 77.2-86.3) e 72.1% (95% IC, 66.3-77.0).

A mediana da SG não foi atingida em qualquer dos braços.

A tabela 5 e figura 3, referem-se a resultados na população ITT.

Tabela 5 – Resultados da OS para a população ITT

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/100 Person-Months	Median OS <sup>†</sup> (Months) (95% CI)	OS Rate at Months 12 in % <sup>†</sup> (95% CI)
Pembrolizumab + Axitinib	432	59 (13.7)	5670.0	1.0	Not Reached (. .)	89.9 (86.4, 92.4)
Sunitinib	429	97 (22.6)	5183.8	1.9	Not Reached (. .)	78.3 (73.8, 82.1)
Pairwise Comparisons					Hazard Ratio <sup>‡</sup> (95% CI) <sup>‡</sup>	p-Value <sup>§</sup>
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib					0.53 (0.38, 0.74)	0.00005

<sup>†</sup> From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.  
<sup>‡</sup> Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World).  
<sup>§</sup> One-sided p-value based on log-rank test stratified by the same strata as above.  
 Database Cutoff Date: 24Aug2018.

	Pembrolizumab + Axitinib (N=432)	Sunitinib (N=429)
OS rate at 6 Months in % (95% CI) <sup>†</sup>	94.9 (92.3, 96.6)	89.0 (85.6, 91.6)
OS rate at 12 Months in % (95% CI) <sup>†</sup>	89.9 (86.4, 92.4)	78.3 (73.8, 82.1)
OS rate at 18 Months in % (95% CI) <sup>†</sup>	82.3 (77.2, 86.3)	72.1 (66.3, 77.0)

<sup>†</sup> From the product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.  
 Database Cutoff Date: 24Aug2018.

Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival (ITT Population)

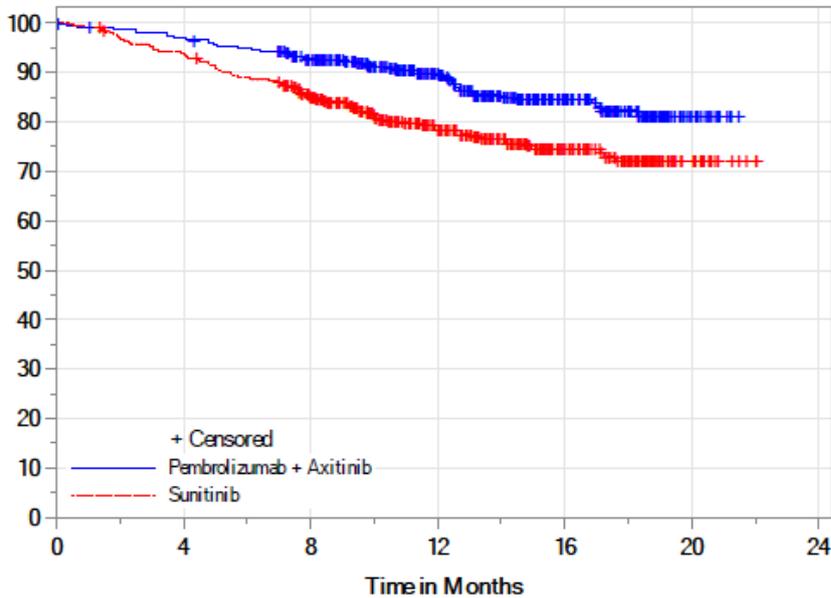


Figura 3 – Curvas de sobrevivência global do estudo da população ITT.

Na figura 4 apresentam-se os resultados da sobrevida global por subgrupos.

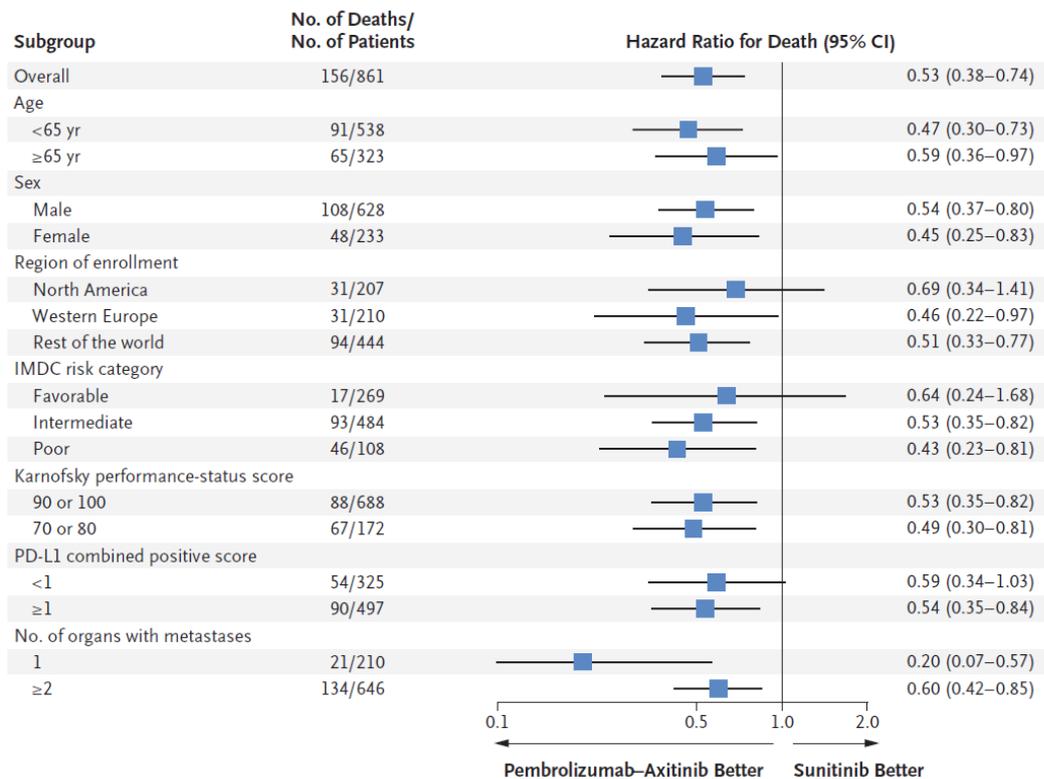


Figura 4 – Resultados dos subgrupos para a OS na população ITT.

De notar que não foram aplicados testes de interação entre os subgrupos analisados que permitam avaliar se existe heterogeneidade de resposta nos diferentes subgrupos de interesse, nomeadamente nos subgrupos de categoria de risco IMDC, conforme definido na presente avaliação.

Note-se ainda que o subgrupo de doentes com uma categoria de risco favorável apresentam um HR de 0.64 (IC 95% 0.24-1.68), facto que se poderá dever ao menor número de eventos deste subgrupo, contudo o número de doentes incluídos é elevado, não sendo possível sem teste de heterogeneidade evidenciar se esta subpopulação possui o mesmo comportamento que as restantes subpopulações (risco intermédio e risco alto).

Para avaliação da OS é importante a informação relativa aos tratamentos subsequentes realizados aos doentes.

Uma percentagem inferior de doentes no braço do pembrolizumab + axitinib comparado com o grupo do sunitinib receberam um tratamento subsequente antineoplásico (20,4 vs 34,3%) (Tabela 6).

Tabela 6 – Tratamentos subsequentes realizados aos doentes

	Pembrolizumab + Axitinib (N=432)	Sunitinib (N=429)	Total (N=861)
<b>Started Study Treatment</b>	429 (99.3)	425 (99.1)	854 (99.2)
<b>Discontinued Study Treatment</b>	176 (40.7)	242 (56.4)	418 (48.5)
<b>Received Any Subsequent Systemic Anti-cancer Therapy</b>	88 (20.4)	147 (34.3)	235 (27.3)
<b>Subsequent systemic therapy by type</b>			
Any PD1/PD-L1 checkpoint inhibitor	8 (1.9)	91 (21.2)	99 (11.5)
atezolizumab	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
durvalumab	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.2)
nivolumab	8 (1.9)	88 (20.5)	96 (11.1)
pembrolizumab	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
Any VEGF/VEGFR inhibitor	78 (18.1)	86 (20.0)	164 (19.0)
axitinib	7 (1.6)	28 (6.5)	35 (4.1)
bevacizumab	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
cabozantinib	33 (7.6)	22 (5.1)	55 (6.4)
lenvatinib	9 (2.1)	5 (1.2)	14 (1.6)
pazopanib	13 (3.0)	21 (4.9)	34 (3.9)
sorafenib	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.2)
sunitinib	29 (6.7)	18 (4.2)	47 (5.5)
Other	21 (4.9)	26 (6.1)	47 (5.5)
everolimus	16 (3.7)	14 (3.3)	30 (3.5)
glutaminase inhibitor (unspecified)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)
hypoxia inducible factor 2 alpha inhibitor (unspecified)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
ibrutinib	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
interferon (unspecified)	3 (0.7)	2 (0.5)	5 (0.6)
interferon alfa-2a	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
interferon gamma	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
investigational drug (unspecified)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.2)
ipilimumab	2 (0.5)	6 (1.4)	8 (0.9)
savolitinib	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
vinblastine	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)
<b>Subsequent systemic therapy by lines</b>			
1 subsequent line	88 (20.4)	141 (32.9)	229 (26.6)
2 subsequent lines	18 (4.2)	46 (10.7)	64 (7.4)
≥3 subsequent lines	4 (0.9)	8 (1.9)	12 (1.4)
Every subject is counted a single time for each applicable specific anti-cancer treatment.			
A subject with multiple anti-cancer treatments within a therapy category is counted a single time for that category.			
Database Cutoff Date: 24Aug2018.			

### Sobrevivência livre de progressão

No braço pembrolizumab + axitinib verificou-se vantagem estatisticamente significativa sobre o sunitinib, traduzida num HR de 0.69 (95% CI: 0.57, 0.84; p=0.00014).

A figura 5 mostra a evolução da PFS no estudo.

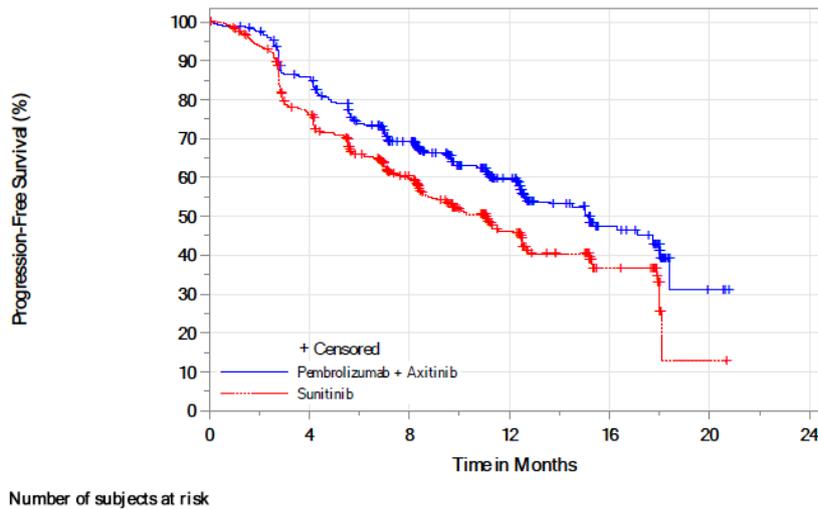


Figura 5 – PFS no estudo

A figura 6 mostra a PFS de acordo com a análise de subgrupos.

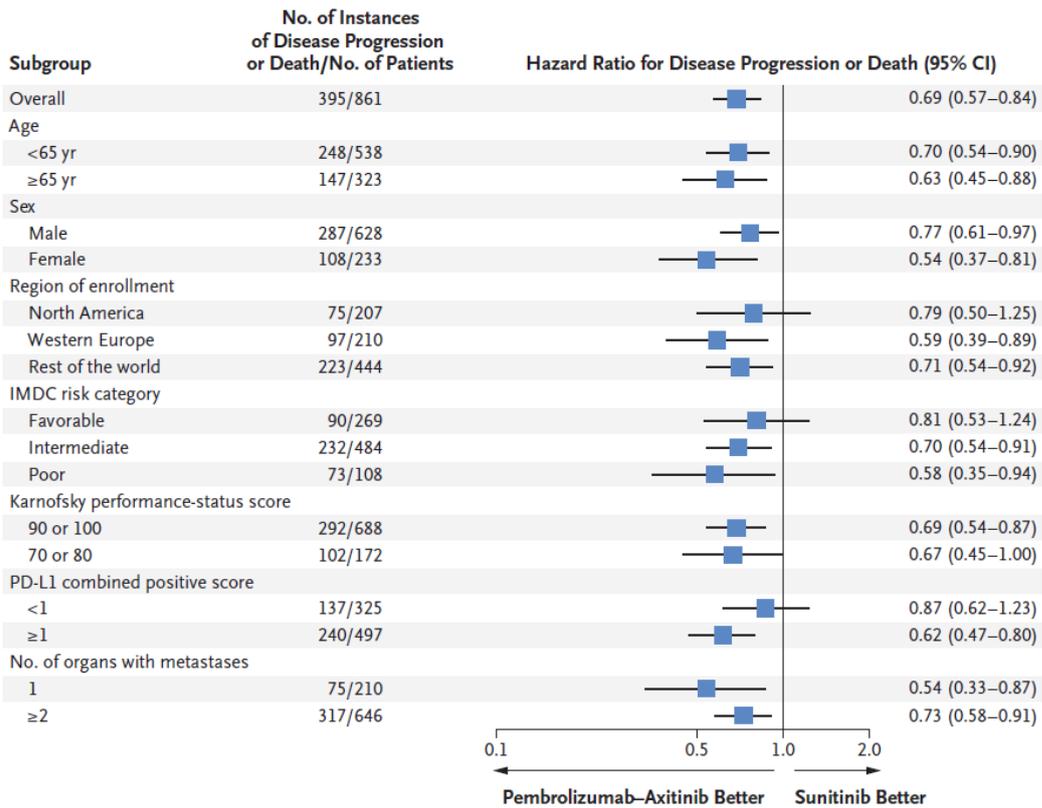


Figura 6 – PFS de acordo com a análise de subgrupos

De notar que não foram aplicados testes de interação entre os subgrupos analisados que permitam avaliar se existe heterogeneidade de resposta nos diferentes subgrupos de interesse, nomeadamente nos subgrupos de categoria de risco IMDC, conforme definido na presente avaliação.

Note-se ainda que os subgrupos de doentes com uma categoria de risco favorável apresentam um HR de 0.81 (IC 95% 0.53-1.24), o número de doentes incluídos é elevado, não sendo possível sem teste de heterogeneidade evidenciar se esta subpopulação possui o mesmo comportamento que as restantes subpopulações (risco intermédio e risco alto).

Taxa de resposta

No braço pembrolizumab + axitinib verificou-se vantagem estatisticamente significativa sobre o sunitinib, traduzida numa TR, respetivamente de 59.3% e de 35.7% (diferença estimada de 23.6% (95% CI: 17.2, 29.9; p<0.0001)).

A figura 7 mostra a taxa de resposta de acordo com a análise de subgrupos.

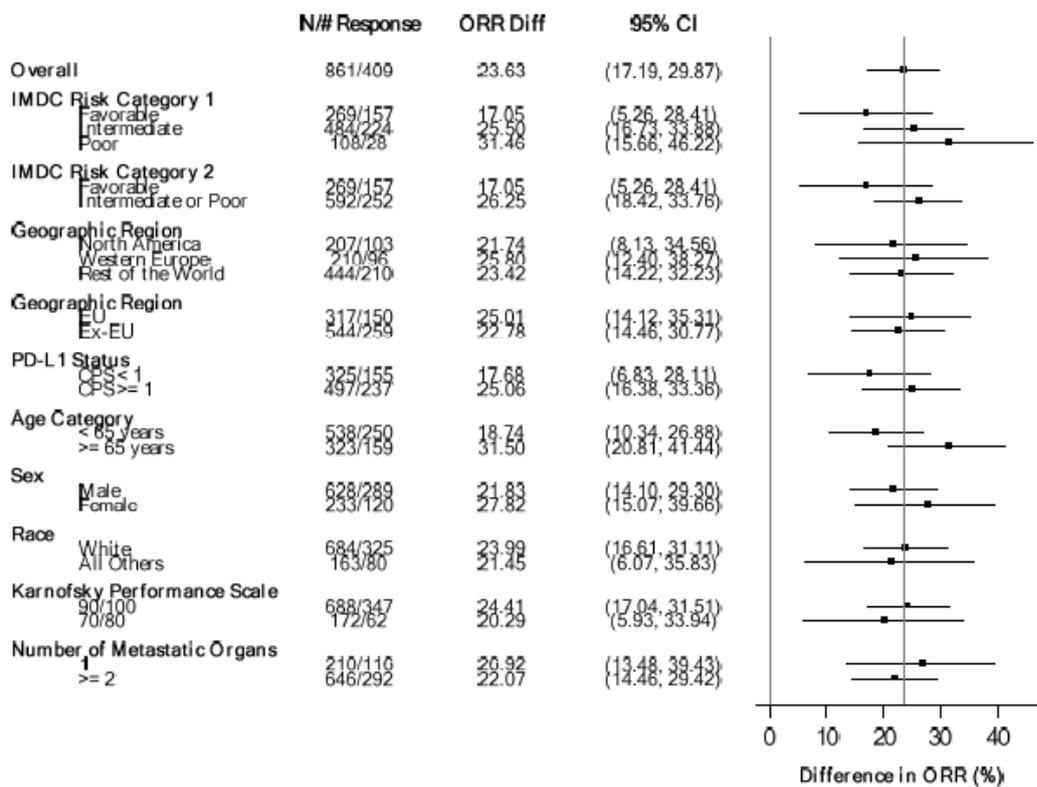


Figura 7 – Diferença na taxa de resposta de acordo com os subgrupos

De notar que não foram aplicados testes de interação entre os subgrupos analisados que permitam avaliar se existe heterogeneidade de resposta nos diferentes subgrupos de interesse, nomeadamente nos subgrupos de categoria de risco IMDC, conforme definido na presente avaliação.

A taxa de resposta é significativamente favorável ao pembrolizumab + axitinib sobre o sunitinib em todos os subgrupos (Figura7).

Taxa de controlo da doença

No braço pembrolizumab + axitinib verificou-se uma TCD (CR + PR + SD for >6 meses) de 71.5% (95% CI: 67.0, 75.7) e enquanto no braço do sunitinib foi de 60.6% (95% CI: 55.8, 65.3). Com uma diferença estimada de 11% (IC 95% 4.8 a 17.0).

Duração da resposta

No braço pembrolizumab + axitinib não foi atingida (1.4 + - 18.2 +), enquanto no braço do sunitinib foi de 15.2 meses (1.1 + - 15.4 +).

Qualidade de vida

Tempo para a deterioração desde a baseline (FKSI-DRS): embora a mediana não fosse atingida, verificou-se vantagem do sunitinib (quadro abaixo), traduzida num HR 1.44 (1.14-1.82).

Tabela 7 – deterioração desde o baseline

Time to True Deterioration for FKSI-DRS (Primary Analysis)  
(FAS Population)

Treatment	N	Deterioration Events(%)	Median TTD (Months) (95% CI)	vs. Sunitinib	
				Hazard Ratio <sup>a</sup> (95% CI) <sup>b</sup>	p-Value <sup>c</sup>
Pembrolizumab + Axitinib	395	161 (40.8)	Not Reached (12.7, .)	1.44 (1.14, 1.82)	0.999
Sunitinib	387	123 (31.8)	Not Reached (. , .)	---	---

True deterioration is defined as the time to first onset of 3 or more decrease from baseline with confirmation under right-censoring rule (the last observation).

Outros resultados para análise PRO de suporte para o FKSI-DRS não mostraram diferenças significativas entre pembrolizumab + axitinib e sunitinib.

No EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL (semana 30) e no EQ-5D (semana 30) também não se verificaram diferenças significativas entre pembrolizumab + axitinib e sunitinib.

**Resultados de segurança**Taxa de eventos adversos

A taxa de eventos adversos foi relativamente similar entre os dois braços de tratamento (quadros abaixo). No braço pembrolizumab + axitinib verificou-se que 98.4% dos doentes tiveram um evento adverso, que compara com 99.5% no braço sunitinib; quando ajustado à exposição verificou-se uma taxa de eventos por 100 pessoas/mês de 147.20 no braço pembrolizumab + axitinib e de 179.69 no braço sunitinib.

Taxa de eventos adversos G 3-4

Os eventos adversos de grau  $\geq 3$  foram 75,8% no braço pembrolizumab + axitinib, e  $\geq 70,6\%$  dos doentes no braço sunitinib.

Poderão vir a ter particular relevância as reações relacionadas com a hepatotoxicidade. O braço pembrolizumab + axitinib teve maior hepatotoxicidade que o braço sunitinib, designadamente mais hepatotoxicidade (grau  $\geq 3$ ) que o que sunitinib (13.3% vs 3.1%).

#### Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade

No braço pembrolizumab + axitinib verificou-se abandono por toxicidade em 30,5% dos doentes, descontinuação de ambos os fármacos em 10.7%, interrupção de pelo menos um deles em 69.9%, e redução do axitinib em 20.3% dos doentes.

No braço sunitinib verificou-se abandono por toxicidade em 13,9 % dos doentes, interrupção em 49.9%, e redução do sunitinib em 30.1% dos doentes.

#### Mortalidade relacionada com o medicamento

No braço pembrolizumab + axitinib verificaram-se 11 mortes (2,6%) por eventos adversos vs 15 mortes (3,5%) no braço sunitinib.

Foram considerados relacionados com o medicamento do estudo, no braço pembrolizumab + axitinib 4 mortes (0,9%) (*miastenia gravis*, miocardite, fasciite necrosante e pneumonite; 1 doente por cada EA) e, no braço sunitinib, 7 mortes (1,6%)(enfarte agudo do miocárdio, paragem cardiorrespiratória, hepatite fulminante, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracraniana, progressão de neoplasia maligna e pneumonia; 1 doente por cada EA).

- NMA de 29 de Julho de 2019 <sup>(2)</sup>

#### *Revisão sistemática da literatura*

A empresa realizou uma revisão sistemática da literatura, com o objetivo de identificar e selecionar ensaios clínicos controlados e aleatorizados para o tratamento do carcinoma de células renais metastizado.

Após a identificação e seleção dos estudos a empresa propõe-se a realizar uma comparação indireta, através de um meta-análise em rede, para avaliar de forma comparativa a eficácia e segurança do pembrolizumab + axitinib e das restantes intervenções, para a primeira linha do CCR metastático.

#### *CrITÉrios de seleção*

A revisão sistemática da literatura foi realizada de uma forma mais ampla, identificado os estudos existentes para as várias histologias de carcinoma de células renais e para várias linhas de tratamento, o que é mais amplo que o necessário para a avaliação atual.

A tabela 8 mostra os critérios de seleção dos estudos da revisão sistemática da literatura.

A revisão sistemática da literatura incluiu todos os comparadores e todos os outcomes definidos o PICO de avaliação do pembrolizumab nesta avaliação do INFARMED.

Tabela 8 - Critérios de seleção dos estudos da revisão sistemática da literatura.

Criteria	Description	
Population(s)	<p><b>Inclusion criteria:</b></p> <p><b>A. Metastatic Renal Cell Carcinoma (clear cell histology)</b>                      Adults diagnosed with histologically confirmed diagnosis of RCC with clear cell component with or without sarcomatoid features with the following staging:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• locally advanced (T3a–T4 per American Joint Committee on Cancer [AJCC])</li> <li>• metastatic (Stage IV per AJCC), or</li> <li>• chemo-naïve or -experienced relapsed/recurrent disease of earlier AJCC stage</li> </ul> <p><b>B. Metastatic Renal Cell Carcinoma (non-clear cell histology)</b>                      Adults diagnosed with histologically confirmed diagnosis of RCC with non-clear cell component with or without sarcomatoid features with the following staging:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• locally advanced (T3a–T4)</li> <li>• metastatic (Stage IV), or</li> <li>• chemo-naïve relapsed/recurrent disease of earlier AJCC stage</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria:</b>                      RCC patients with clear cell histology who have experienced prior systemic therapy</p>	
Interventions	<p><b>Clear cell cohort</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1L Therapy – any of the following as monotherapy or combination therapy                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pembrolizumab+axitinib</li> <li>○ Sunitinib</li> <li>○ Pazopanib</li> <li>○ Axitinib</li> <li>○ Sorafenib</li> <li>○ Bevacizumab+interferon (IFN)</li> <li>○ IFN</li> <li>○ Ipilimumab + nivolumab</li> <li>○ Temsirolimus</li> <li>○ Atezolizumab+bevacizumab</li> <li>○ Avelumab+axitinib</li> <li>○ Pembrolizumab+epacadostat</li> <li>○ Cabozantinib</li> <li>○ Nivolumab</li> <li>○ High-dose interleukin-2 (IL-2)</li> <li>○ Tivozanib</li> <li>○ Crizotinib</li> <li>○ Volitinib</li> <li>○ Ascorbic Acid</li> </ul> </li> <li>• 2L+ therapy – any of the following as monotherapy or combination therapy:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pembrolizumab+axitinib</li> <li>○ Cabozantinib</li> <li>○ Everolimus</li> <li>○ Nivolumab</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Non-clear cell cohort</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1L therapy – any of the following as monotherapy or combination therapy:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pembrolizumab+axitinib</li> <li>○ Sunitinib</li> <li>○ Axitinib</li> <li>○ Bevacizumab</li> <li>○ Cabozantinib</li> <li>○ Erlotinib</li> <li>○ Everolimus</li> <li>○ Lenvatinib+everolimus</li> <li>○ Nivolumab</li> <li>○ Pazopanib</li> <li>○ Sorafenib</li> <li>○ Temsirolimus</li> <li>○ IFN</li> <li>○ Crizotinib</li> <li>○ Volitinib</li> </ul> </li> </ul>

Criteria	Description
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Axitinib</li> <li>○ Lenvatinib</li> <li>○ Ipilimumab</li> <li>○ Pazopanib</li> <li>○ Sunitinib</li> <li>○ Bevacizumab</li> <li>○ Sorafenib</li> <li>○ High-dose IL-2</li> <li>○ Lenvatinib + everolimus</li> <li>○ Temsirolimus</li> <li>○ IFN</li> <li>○ Tivozanib</li> <li>○ CB-839</li> <li>○ CM082</li> <li>○ TRC105</li> <li>○ Anti-OX40 Antibody PF-04518600</li> <li>○ MLN0128+MLN1117</li> <li>○ Crizotinib</li> <li>○ Volitinib</li> </ul>
Comparisons	At least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Any intervention of interest</li> <li>• Placebo</li> </ul>
Outcomes	At least one of the following outcomes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall survival (OS)</li> <li>• Progression-free survival (PFS)</li> <li>• Duration of response (DOR)</li> <li>• Time to progression (TTP)</li> <li>• Overall/objective response rate (ORR)</li> <li>• Complete response (CR)</li> <li>• Partial response (PR)</li> <li>• Stable disease (SD)</li> <li>• Progressive disease (PD)</li> <li>• Disease control rate (DCR)</li> <li>• Any adverse event (AE)</li> <li>• Any Grade 3-5 AE</li> <li>• Discontinuation due to AE</li> <li>• Treatment-emergent adverse events</li> <li>• Study withdrawals</li> <li>• Patient reported outcomes (PRO) (e.g. EQ-5D, EORTC QLQ-C30)</li> </ul>
Time	No time restriction
Study design	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCTs               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Parallel group</li> <li>○ Cross-over</li> <li>○ Post-hoc subgroup analyses and open-label extension studies</li> </ul> </li> <li>• Pooled analyses of RCTs (phase II and phase III)</li> </ul> Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-randomized controlled trials</li> <li>• Single-arm trials</li> <li>• Prospective and retrospective cohort studies</li> <li>• Case-control studies</li> <li>• Cross-sectional studies</li> <li>• Case reports and case series</li> </ul>
Other	Only studies published in English

### *Pesquisa eletrónica*

A pesquisa eletrónica foi realizada a 7 de novembro de 2018, sendo repetida a 21 de fevereiro de 2019, através da MEDLINE, EMBASE e *Cochrane Library*.

Foi ainda efetuada pesquisa noutras fontes, nomeadamente através de resumos de reuniões ou conferências científicas e sites de registo de ensaios clínicos dos EUA e Europa.

### ***Seleção dos estudos e extração dos dados***

A seleção dos estudos envolveu a remoção das referências duplicadas, bem como a seleção dos títulos e resumos por dois revisores, existindo referência nesta fase à utilização de um terceiro revisor independente para as discrepâncias entre os revisores.

Foi efetuada a leitura integral dos artigos selecionados por 3 revisores independentes, sendo selecionados os estudos de acordo com os critérios pré-definidos e registados os motivos de exclusão.

A seleção dos estudos para a análise quantitativa e a extração dos dados também foi efetuada por uma equipa de 3 avaliadores independentes.

### ***Avaliação do risco de viés***

A qualidade dos estudos selecionados foi avaliada pelos critérios de avaliação dos ensaios clínicos aleatorizados do NICE.

Foi efetuada a avaliação por 2 investigadores e em caso de dúvida seria consultado um terceiro.

### ***Resultados***

A figura 8 mostra o fluxograma PRISMA de seleção dos estudos.

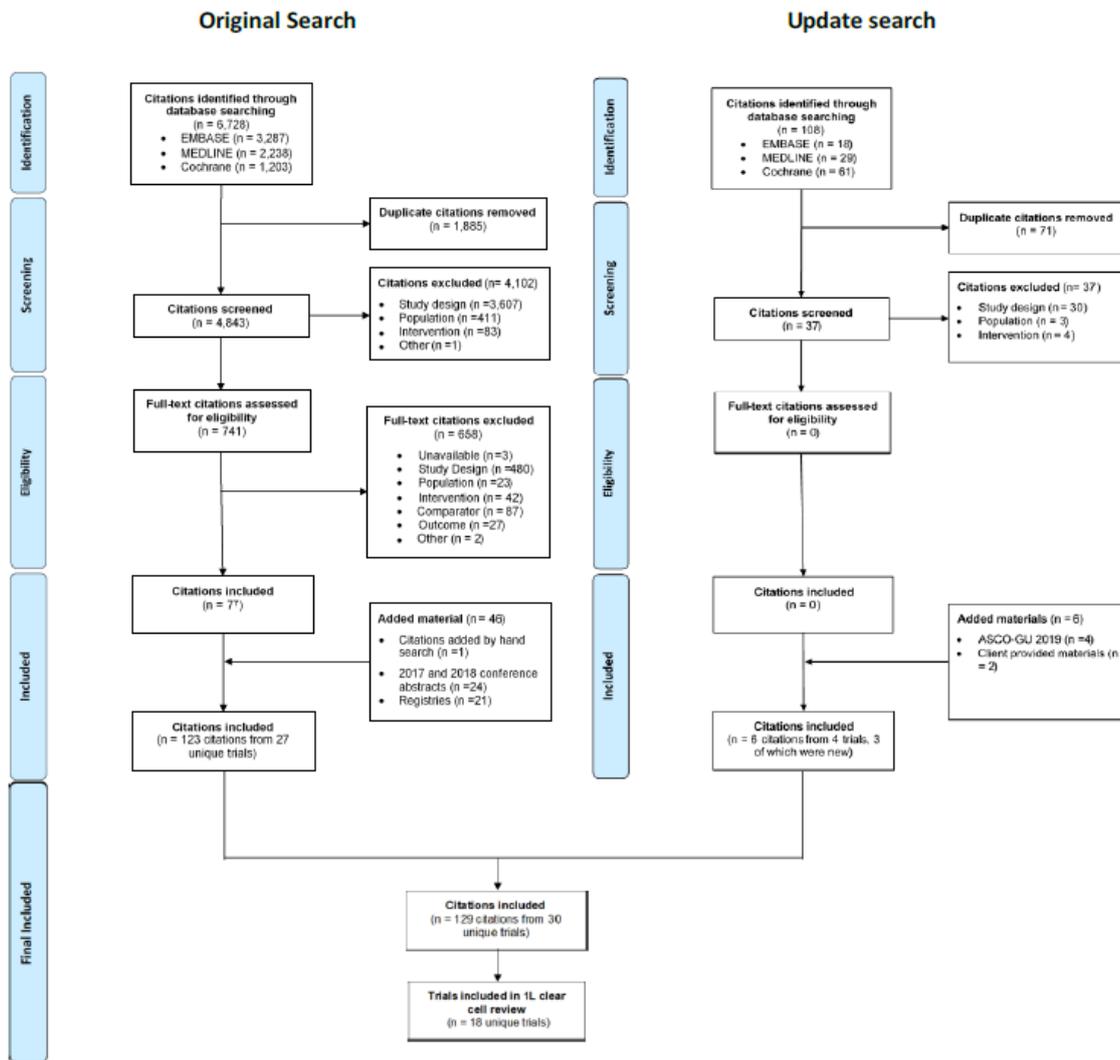


Figura 8 – Fluxograma de PRISMA da revisão sistemática da literatura

A Revisão Sistemática da Literatura foi designada para identificar a evidência para 3 coortes distintas: 1ª linha de CCR metastático de células claras, 1ª linha de CCR metastático de células não claras, 2ª linha e posteriores de CCR metastático.

Os resultados apresentados no fluxograma de PRISMA da figura 8 e para interesse desta avaliação são os da coorte de 1ª linha de CCR metastático de células claras.

O promotor apresentou também a tabela relativa ao motivo de exclusão dos estudos.

Foram selecionados 18 RCT para a população de 1ª linha de CCR metastático de células claras.

**Estudos incluídos na análise quantitativa**

A tabela 9 mostra os estudos selecionados e os outcomes disponíveis nos estudos.

Tabela 9 - Estudos selecionados e os outcomes disponíveis nos estudos

Trial ID	Intervention	ORR	PFS		OS		Grade 3+ TRAE	Discont. due to AE
			HR	KM	HR	KM		
ARCC <sup>21*</sup>	Interferon Alfa -- Temsirolimus -- Interferon + Temsirolimus							
AVOREN <sup>22</sup>	Bevacizumab + interferon alfa -- Placebo + interferon alfa	Y	Y	Y	Y	Y		Y
CABOSUN <sup>23*</sup>	Cabozantinib -- Sunitinib							
CALGB 90206 <sup>24</sup>	Bevacizumab + Interferon -- Interferon	Y	Y	Y	Y	Y		Y
CheckMate 214 <sup>25</sup>	Nivolumab + Ipilimumab -- Sunitinib	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
COMPARZ <sup>26</sup>	Pazopanib -- Sunitinib	Y	Y	Y	Y	Y		Y
Escudier 2009 <sup>27</sup>	Sorafenib -- Interferon	Y	Y	Y				Y
Hutson 2013 <sup>28</sup>	Axitinib -- Sorafenib	Y	Y	Y				Y
IMmotion150 <sup>29</sup>	Sunitinib -- Atezolizumab + bevacizumab -- Atezolizumab	Y	Y	Y				Y
IMmotion151 <sup>30</sup>	Sunitinib -- Atezolizumab + bevacizumab	Y	Y		Y			
INTORACT <sup>31</sup>	Temsirolimus + Bevacizumab -- Interferon alpha + Bevacizumab	Y	Y	Y	Y	Y		Y
JAVELIN Renal 101 <sup>32</sup>	Avelumab + Axitinib -- Sunitinib	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
KEYNOTE-426 <sup>33</sup>	Pembrolizumab + Axitinib -- Sunitinib	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Motzer 2007 <sup>34</sup>	Sunitinib -- Interferon alpha	Y	Y	Y	Y	Y		Y
TemPa <sup>35*</sup>	Pazopanib -- Temsirolimus							
TIVO-1 <sup>36</sup>	Tivozanib -- Sorafenib		Y	Y				
TORAVA <sup>37</sup>	Bevacizumab + temsirolimus -- Sunitinib -- Interferon alfa + Bevacizumab	Y	Y	Y				Y
VEG105192 <sup>38</sup>	Pazopanib -- Placebo	Y	Y	Y	Y			

**Abbreviations:** AE, adverse event; ORR, objective response rate; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; HR, hazard ratio; KM, Kaplan-Meier curve; AE, adverse event; TRAE, treatment-related adverse event.

\*ARCC, CABOSUN, and TemPa included only intermediate risk and poor risk patients, and were therefore excluded from base case analyses and only considered for inclusion in subgroup analyses.

Na avaliação da indicação global foram excluídos os estudos que apenas incluíam doentes com um risco intermédio ou alto (estudo ARCC, CABOSUN e TemPa), contudo estes estudos foram incluídos na análise efetuada de acordo com os grupos de risco.

Os estudos que possuem dados individualizados de 1ª linha forma incluídos, sendo utilizados os dados do respetivo subgrupo.

Foi efetuada uma análise da população global e várias subpopulações, incluindo as de interesse para esta avaliação, ou seja, subpopulações de risco favorável, risco intermédio ou risco alto.

#### **Análise de risco de viés dos estudos incluídos**

O risco de viés dos estudos incluídos, com exceção do facto de estarmos perante estudos abertos é baixo.

#### **Características da população e tratamentos nos estudos**

Existe pouca variação na posologia dos tratamentos efetuados.

Nas características da população incluída, com exceção do estudo TemPa, com maior percentagem de casos de ECOG 2, não existem diferenças significativas entre os estudos incluídos.

### ***Metodologia da NMA***

Um dos estudos não foi incluído na NMA pois não acrescentava outcomes relevantes nas populações e nos subgrupos de interesse (ARCC). Foram incluídos 17 estudos na NMA da população global.

Para diminuir o risco de viés da NMA os 3 estudos só com população de risco intermédio ou alto (ARCC, CABOSUN e TemPa) só foram incluídos na análise das subpopulações; os estudos com mais do que uma linha de terapêutica, apenas tiveram incluídos os dados do subgrupo de 1ª linha (TIVO-1 e VEG 105191).

As subpopulações possuem uma dimensão da amostra mais reduzida o que resulta numa incerteza maior e em intervalos de credibilidade mais amplos.

Foram incluídos 15 estudos para a NMA da população global e permitiu obter dados para os outcomes OS, PFS e ORR, para além da descontinuação do tratamento por eventos adversos e eventos adversos de grau 3 ou mais.

Para as subpopulações baseadas no risco apenas foi possível obter dados para a PFS e OS.

Foi utilizado um modelo de efeitos fixo dado na maioria dos casos apenas existirem dados de 1 estudo nos ramos da NMA.

### ***Resultados da NMA da população global***

#### *Taxa de Resposta Objetiva (ORR)*

No outcome ORR o pembrolizumab + Axitinib é superior ao sunitinib HR 0.38 (IC 95% 0.29 a 0.50) e ao pazopanib HR 0.51 (IC 95% 0.35 a 0.75).

#### *Sobrevida Livre de Progressão (PFS)*

No outcome PFS o pembrolizumab + Axitinib é superior ao sunitinib HR 0.69 (IC 95% 0.57 a 0.84) e ao pazopanib HR 0.66 (IC 95% 0.51 a 0.84).

#### *Sobrevida Global (OS)*

No outcome OS o pembrolizumab + Axitinib é superior ao sunitinib HR 0.53 (IC 95% 0.38 a 0.74) e ao pazopanib HR 0.58 (IC 95% 0.40 a 0.83).

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

No outcome descontinuação do tratamento por eventos adversos o pembrolizumab + Axitinib é comparável ao sunitinib HR 0.89 (IC 95% 0.60 a 1.33) e ao pazopanib HR 0.69 (IC 95% 0.42 a 1.13).

Eventos adversos grau 3 ou superior

No outcome eventos adversos grau 3 ou superior o pembrolizumab + Axitinib é comparável ao sunitinib HR 1.23 (IC 95% 0.93 a 1.61).

**Resultados da NMA na subpopulação de risco favorável**

Sobrevida Livre de Progressão (PFS)

A PFS foi reportada em 9 estudos. Um dos estudos não se conecta à rede e, portanto, foi excluído.

Um potencial risco de enviesamento é o facto de existir um pequeno número de doentes no estudo KEYNOTE-426 e CheckMate 214. A classificação do risco como favorável foi efetuada pelo IMDC nestes 2 estudos e pela classificação MSKCC nos restantes 6 estudos.

No outcome PFS o Pembrolizumab + Axitinib é comparável ao sunitinib HR 0.81 (IC 95% 0.53 a 1.23) e ao pazopanib HR 0.63 (IC 95% 0.37 a 1.07).

Sobrevida Global (OS)

A OS foi reportada em 4 estudos. Um dos estudos não se conecta à rede e, portanto, foi excluído.

Um potencial risco de enviesamento é o facto de existir um pequeno número de doentes no estudo KEYNOTE-426 e CheckMate 214. A classificação do risco como favorável foi efetuada pelo IMDC nestes 2 estudos e pela classificação MSKCC no restante estudo.

No outcome OS o Pembrolizumab + Axitinib é comparável ao sunitinib HR 0.64 (IC 95% 0.24 a 1.70) e ao pazopanib HR 0.73 (IC 95% 0.26 a 2.03).

**Resultados da NMA na subpopulação de risco intermédio**

No outcome PFS o Pembrolizumab + Axitinib é superior ao sunitinib HR 0.70 (IC 95% 0.54 a 0.91) e ao pazopanib HR 0.56 (IC 95% 0.41 a 0.79).

Sobrevida Global (OS)

A OS foi reportada em 5 estudos. Dois dos estudos não se conecta à rede e, portanto, foram excluídos.

Um potencial risco de enviesamento é o facto dos estudos KEYNOTE-426 e CheckMate 214 terem a classificação do risco como intermédia foi efetuada pelo IMDC, enquanto o estudo COMPARZ ser pela classificação MSKCC.

No outcome OS o Pembrolizumab + Axitinib é superior ao sunitinib HR 0.53 (IC 95% 0.35 a 0.82) e ao pazopanib HR 0.59 (IC 95% 0.37 a 0.94).

### ***Resultados da NMA na subpopulação de risco alto***

#### *Sobrevida Livre de Progressão (PFS)*

A PFS foi reportada em 8 estudos. Um dos estudos não se conecta à rede e, portanto, foi excluído.

Um potencial risco de enviesamento é o facto de no estudo KEYNOTE-426 e CABOSUN a classificação do risco como alto foi efetuada pelo IMDC e pela classificação MSKCC nos restantes 6 estudos.

No outcome PFS o Pembrolizumab + Axitinib é superior ao sunitinib HR 0.58 (IC 95% 0.35 a 0.94).

#### *Sobrevida Global (OS)*

A OS foi reportada em 5 estudos. Dois dos estudos não se conecta à rede e, portanto, foram excluídos.

Um potencial risco de enviesamento é o facto dos estudos KEYNOTE-426 e CheckMate 214 terem a classificação do risco como alto foi efetuada pelo IMDC, enquanto o estudo COMPARZ ser pela classificação MSKCC.

No outcome OS o Pembrolizumab + Axitinib é superior ao sunitinib HR 0.43 (IC 95% 0.23 a 0.80) e comparável ao pazopanib HR 0.51 (IC 95% 0.24 a 1.07).

- **NMA de 31 de Janeiro de 2020** <sup>(3)</sup>

***Metodologia***

Foi efetuada uma atualização da NMA realizada anteriormente de forma a poder verificar a possibilidade de obtenção de dados para todos os comparadores definidos pelo INFARMED para a subpopulação de risco alto.

***Resultados da NMA na subpopulação de risco alto***

**Sobrevida Global (OS)**

Os resultados são baseados na publicação de 2019 do estudo TemPa e dos estudos COMPARZ, CheckMate 214 e KEYNOTE-426. Para estabelecer a rede é necessário aceitar a inclusão dos dados globais do estudo TemPa para a OS, que possui 72,4% de doentes de risco elevado.

No outcome OS o Pembrolizumab + Axitinib é superior ao sunitinib HR 0.43 (IC 95% 0.23 a 0.80) e comparável ao pazopanib HR 0.51 (IC 95% 0.24 a 1.08) e temsirolimus HR 0.44 (IC 95% 0.17 a 1.09).

**Sobrevida Livre de Progressão (PFS)**

Os resultados são baseados na publicação de 2018 do estudo TemPa e dos estudos COMPARZ, CheckMate 214 e KEYNOTE-426.

No outcome PFS o Pembrolizumab + Axitinib é superior ao sunitinib HR 0.58 (IC 95% 0.35 a 0.95) e ao pazopanib HR 0.56 (IC 95% 0.33 a 0.93) e comparável ao temsirolimus HR 0.67 (IC 95% 0.30 a 1.52).

**Taxa de Resposta Objetiva (ORR)**

Os resultados são baseados na publicação de 2018 do estudo TemPa e dos estudos COMPARZ, CheckMate 214 e KEYNOTE-426.

No outcome ORR o Pembrolizumab + Axitinib é superior ao sunitinib HR 0.38 (IC 95% 0.29 a 0.50) e ao pazopanib HR 0.51 (IC 95% 0.35 a 0.75) e comparável ao temsirolimus HR 0.25 (IC 95% 0.03 a 1.88).

**Descontinuação por Eventos Adversos**

Os resultados são baseados na publicação de 2018 do estudo TemPa e dos estudos COMPARZ e KEYNOTE-426.

No outcome interrupção do tratamento por eventos adversos o Pembrolizumab + Axitinib é comparável ao sunitinib HR 0.89 (IC 95% 0.59 a 1.32), ao pazopanib HR 0.69 (IC 95% 0.42 a 1.14) e ao temsirolimus HR 0.67 (IC 95% 0.06 a 6.95).

Eventos Adversos Grau 3 ou superior

Os resultados são baseados na publicação de 2018 do estudo TemPa e dos estudos COMPARZ, CheckMate 214 e KEYNOTE-426.

No outcome eventos adversos grau 3 ou superior o Pembrolizumab + Axitinib é comparável ao sunitinib HR 1.23 (IC 95% 0.93 a 1.62), ao pazopanib HR 1.17 (IC 95% 0.10 a 1.25) e ao temsirolimus HR 0.37 (IC 95% 0.10 a 1.25).

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

### Subpopulação 1 – CCR avançado de células claras de risco favorável

Comparadores: Sunitinib e Pazopanib

#### Sobrevida global (Crítico - 9)

No estudo KEYNOTE 426 na comparação do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib, no subgrupo de risco favorável, o HR foi de 0.64 (IC 95% 0.24 a 1.68)

Na meta-análise em rede realizada o Pembrolizumab + Axitinib é comparável ao sunitinib HR 0.64 (IC 95% 0.24 a 1.70) e ao pazopanib HR 0.73 (IC 95% 0.26 a 2.03).

Assim, existe sugestão de comparabilidade do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib e o pazopanib para o *outcome* sobrevivência global.

#### Sobrevida Livre de Recorrência (Importante – 6)

No estudo KEYNOTE 426 na comparação do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib, no subgrupo de risco favorável, o HR foi de 0.81 (IC 95% 0.53 a 1.24).

Na meta-análise em rede realizada o Pembrolizumab + Axitinib é comparável ao sunitinib HR 0.81 (IC 95% 0.53 a 1.23) e ao pazopanib HR 0.63 (IC 95% 0.37 a 1.07).

Assim, existe sugestão de comparabilidade do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib e o pazopanib para o *outcome* sobrevivência livre de recorrência.

#### Taxa de resposta (Importante – 5)

No estudo KEYNOTE 426 na comparação do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib, no subgrupo de risco favorável, a taxa de resposta foi favorável ao pembrolizumab + axitinib com um OR de 17,05% (IC 95% 5,26 a 28,41).

Na meta-análise em rede realizada não existem dados para avaliar este *outcome*.

Assim, existe sugestão de superioridade do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib para o *outcome* taxa de resposta.

#### Qualidade de Vida (Crítico – 9)

Não existem dados disponíveis para avaliar este *outcome*.

#### Eventos adversos (Importante – 6)

No estudo KEYNOTE 426 na comparação do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib, na população global, no braço pembrolizumab + axitinib verificou-se que 98.4% dos doentes tiveram um evento adverso, que compara com 99.5% no braço sunitinib.

Assim, existe sugestão de comparabilidade do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib para o outcome eventos adversos.

#### Eventos adversos grau 3 ou 4 (Crítico – 7)

No estudo KEYNOTE 426 na comparação do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib, na população global, os eventos adversos de grau  $\geq 3$  foram 75,8% no braço pembrolizumab + axitinib, e  $\geq 70,6\%$  dos doentes no braço sunitinib. Poderão vir a ter particular relevância as reações relacionadas com a hepatotoxicidade. O braço pembrolizumab + axitinib teve maior hepatotoxicidade que o braço sunitinib, designadamente mais hepatotoxicidade (grau  $\geq 3$ ) que o que sunitinib (13.3% vs 3.1%).

Na meta-análise em rede realizada para a população global, no outcome eventos adversos grau 3 ou superior o pembrolizumab + Axitinib é comparável ao sunitinib HR 1.23 (IC 95% 0.93 a 1.61).

Assim, existe sugestão de comparabilidade do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib para o outcome eventos adversos grau 3 ou 4.

#### Interrupção do tratamento por eventos adversos (Crítico – 8)

No estudo KEYNOTE 426 na comparação do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib, na população global, no braço pembrolizumab + axitinib verificou-se abandono por toxicidade em 30,5% dos doentes, descontinuação de ambos os fármacos em 10.7%, interrupção de pelo menos um deles em 69.9%, e redução do axitinib em 20.3% dos doentes. No braço sunitinib verificou-se abandono por toxicidade em 13,9 % dos doentes, interrupção em 49.9%, e redução do sunitinib em 30.1% dos doentes.

Na meta-análise em rede realizada para a população global, no outcome descontinuação do tratamento por eventos adversos o pembrolizumab + Axitinib é comparável ao sunitinib HR 0.89 (IC 95% 0.60 a 1.33) e ao pazopanib HR 0.69 (IC 95% 0.42 a 1.13).

Assim, existe sugestão de comparabilidade do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib e com o pazopanib para o outcome interrupção do tratamento por eventos adversos.

#### Mortalidade relacionada com o tratamento (Crítico - 9)

No estudo KEYNOTE 426 na comparação do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib, na população global, no braço pembrolizumab + axitinib verificaram-se 11 mortes (2,6%) por eventos adversos vs 15 mortes (3,5%) no braço sunitinib.

Foram considerados relacionados com o medicamento do estudo, no braço pembrolizumab + axitinib 4 mortes (0,9%) (miastenia gravis, miocardite, fasceite necrosante e pneumonite; 1 doente por cada EA) e, no braço

sunitinib, 7 mortes (1,6%)(enfarte agudo do miocárdio, paragem cardiorrespiratória, hepatite fulminante, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracraniana, progressão de neoplasia maligna e pneumonia; 1 doente por cada EA).

Assim, não existe evidência de dano adicional do pembrolizumab + axitinib em comparação com o sunitinib no outcome mortalidade relacionada com o tratamento.

### **Subpopulação 2 – CCR avançado de células claras de risco intermédio**

Comparadores: Sunitinib e Pazopanib

#### Sobrevida global (Crítico - 9)

No estudo KEYNOTE 426 na comparação do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib, no subgrupo de risco intermédio, o HR foi de 0.53 (IC 95% 0.35 a 0.82)

Na meta-análise em rede realizada o Pembrolizumab + Axitinib foi superior ao sunitinib HR 0.53 (IC 95% 0.35 a 0.82) e ao pazopanib HR 0.59 (IC 95% 0.37 a 0.94).

Assim, existe sugestão de superioridade do pembrolizumab + axitinib relativamente ao sunitinib e ao pazopanib para o outcome sobrevivência global.

#### Sobrevida Livre de Recorrência (Importante – 6)

No estudo KEYNOTE 426 na comparação do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib, no subgrupo de risco intermédio, o HR foi de 0.70 (IC 95% 0.54 a 0.91).

Na meta-análise em rede realizada o Pembrolizumab + Axitinib foi superior ao sunitinib HR 0.70 (IC 95% 0.54 a 0.91) e ao pazopanib HR 0.56 (IC 95% 0.41 a 0.79).

Assim, existe sugestão de superioridade do pembrolizumab + axitinib relativamente ao sunitinib e ao pazopanib para o outcome sobrevivência livre de recorrência.

#### Taxa de resposta (Importante – 5)

No estudo KEYNOTE 426 na comparação do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib, no subgrupo de risco intermédio a taxa de resposta foi favorável ao pembrolizumab + axitinib com um OR de 25,50% (IC 95% 16,73 a 33,88).

Na meta-análise em rede realizada não existem dados para avaliar este outcome.

Assim, existe sugestão de superioridade do pembrolizumab + axitinib relativamente ao sunitinib para o outcome taxa de resposta.

#### Qualidade de Vida (Crítico – 9)

Não existem dados disponíveis para avaliar este outcome.

#### Eventos adversos (Importante – 6)

No estudo KEYNOTE 426 na comparação do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib, na população global, no braço pembrolizumab + axitinib verificou-se que 98.4% dos doentes tiveram um evento adverso, que compara com 99.5% no braço sunitinib.

Assim, existe sugestão de comparabilidade do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib para o outcome eventos adversos.

#### Eventos adversos grau 3 ou 4 (Crítico – 7)

No estudo KEYNOTE 426 na comparação do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib, na população global, os eventos adversos de grau  $\geq 3$  foram 75,8% no braço pembrolizumab + axitinib, e  $\geq 70,6\%$  dos doentes no braço sunitinib. Poderão vir a ter particular relevância as reações relacionadas com a hepatotoxicidade. O braço pembrolizumab + axitinib teve maior hepatotoxicidade que o braço sunitinib, designadamente mais hepatotoxicidade (grau  $\geq 3$ ) que o que sunitinib (13.3% vs 3.1%).

Na meta-análise em rede realizada para a população global, no outcome eventos adversos grau 3 ou superior o pembrolizumab + Axitinib é comparável ao sunitinib HR 1.23 (IC 95% 0.93 a 1.61).

Assim, existe sugestão de comparabilidade do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib para o outcome eventos adversos grau 3 ou 4.

#### Interrupção do tratamento por eventos adversos (Crítico – 8)

No estudo KEYNOTE 426 na comparação do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib, na população global, no braço pembrolizumab + axitinib verificou-se abandono por toxicidade em 30,5% dos doentes, descontinuação de ambos os fármacos em 10.7%, interrupção de pelo menos um deles em 69.9%, e redução do axitinib em 20.3% dos doentes. No braço sunitinib verificou-se abandono por toxicidade em 13,9 % dos doentes, interrupção em 49.9%, e redução do sunitinib em 30.1% dos doentes.

Na meta-análise em rede realizada para a população global, no outcome descontinuação do tratamento por eventos adversos o pembrolizumab + Axitinib é comparável ao sunitinib HR 0.89 (IC 95% 0.60 a 1.33) e ao pazopanib HR 0.69 (IC 95% 0.42 a 1.13).

Assim, existe sugestão de comparabilidade do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib e com o pazopanib para o outcome interrupção do tratamento por eventos adversos.

#### Mortalidade relacionada com o tratamento (Crítico - 9)

No estudo KEYNOTE 426 na comparação do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib, na população global, no braço pembrolizumab + axitinib verificaram-se 11 mortes (2,6%) por eventos adversos vs 15 mortes (3,5%) no braço sunitinib.

Foram considerados relacionados com o medicamento do estudo, no braço pembrolizumab + axitinib 4 mortes (0,9%) (miastenia gravis, miocardite, fasciite necrosante e pneumonite; 1 doente por cada EA) e, no braço sunitinib, 7 mortes (1,6%)(enfarte agudo do miocárdio, paragem cardiorrespiratória, hepatite fulminante, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracraniana, progressão de neoplasia maligna e pneumonia; 1 doente por cada EA).

Assim, não existe evidência de dano adicional do pembrolizumab + axitinib em comparação com o sunitinib no outcome mortalidade relacionada com o tratamento.

### **Subpopulação 3 – CCR avançado de células claras de risco alto**

Comparadores: Sunitinib, Pazopanib e Temezirolimus

Sobrevida global (Crítico - 9)

No estudo KEYNOTE 426 na comparação do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib, no subgrupo de risco alto, o HR foi de 0.43 (IC 95% 0.23 a 0.81)

Na meta-análise em rede realizada o Pembrolizumab + Axitinib foi superior ao sunitinib HR 0.43 (IC 95% 0.23 a 0.81) e comparável ao pazopanib HR 0.51 (IC 95% 0.24 a 1.08) e ao temsirolimus HR 0.44 (IC 95% 0.17 a 1.09).

Assim, existe sugestão de superioridade do pembrolizumab + axitinib relativamente ao sunitinib e comparabilidade relativamente ao pazopanib e ao temsirolimus para o outcome sobrevivência global.

Sobrevida Livre de Recorrência (Importante – 6)

No estudo KEYNOTE 426 na comparação do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib, no subgrupo de risco alto, o HR foi de 0.58 (IC 95% 0.35 a 0.95).

Na meta-análise em rede realizada o Pembrolizumab + Axitinib foi superior ao sunitinib HR 0.58 (IC 95% 0.35 a 0.95) e ao pazopanib HR 0.56 (IC 95% 0.33 a 0.93) e comparável ao temsirolimus HR 0.67 (IC 95% 0.30 a 1.52).

6.48. Assim, existe sugestão de superioridade do pembrolizumab + axitinib relativamente ao sunitinib e ao pazopanib e comparabilidade relativamente ao temsirolimus para o outcome sobrevivência livre de recorrência.

Taxa de resposta (Importante – 5)

No estudo KEYNOTE 426 na comparação do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib, no subgrupo de risco alto a taxa de resposta foi favorável ao pembrolizumab + axitinib com um OR de 31,46% (IC 95% 15,66 a 46,22).

Na meta-análise em rede realizada o Pembrolizumab + Axitinib é superior ao sunitinib HR 0.38 (IC 95% 0.29 a 0.50) e ao pazopanib HR 0.51 (IC 95% 0.35 a 0.75) e comparável ao temsirolimus HR 0.25 (IC 95% 0.03 a 1.88).

Assim, existe sugestão de superioridade do pembrolizumab + axitinib relativamente ao sunitinib e ao pazopanib e comparabilidade relativamente ao temsirolimus para o outcome taxa de resposta.

### Qualidade de Vida (Crítico – 9)

Não existem dados disponíveis para avaliar este outcome.

### Eventos adversos (Importante – 6)

No estudo KEYNOTE 426 na comparação do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib, na população global, no braço pembrolizumab + axitinib verificou-se que 98.4% dos doentes tiveram um evento adverso, que compara com 99.5% no braço sunitinib.

Assim, existe sugestão de comparabilidade do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib para o outcome eventos adversos.

### Eventos adversos grau 3 ou 4 (Crítico – 7)

No estudo KEYNOTE 426 na comparação do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib, na população global, os eventos adversos de grau  $\geq 3$  foram 75,8% no braço pembrolizumab + axitinib, e  $\geq 70,6\%$  dos doentes no braço sunitinib. Poderão vir a ter particular relevância as reações relacionadas com a hepatotoxicidade. O braço pembrolizumab + axitinib teve maior hepatotoxicidade que o braço sunitinib, designadamente mais hepatotoxicidade (grau  $\geq 3$ ) que o que sunitinib (13.3% vs 3.1%).

Na meta-análise em rede realizada para a população global, no outcome eventos adversos grau 3 ou superior o pembrolizumab + Axitinib é comparável ao sunitinib HR 1.23 (IC 95% 0.93 a 1.61).

Na meta-análise em rede realizada para o subgrupo de alto risco, o Pembrolizumab + Axitinib é comparável ao sunitinib HR 1.23 (IC 95% 0.93 a 1.62), ao pazopanib HR 1.17 (IC 95% 0.10 a 1.25) e ao temsirolimus HR 0.37 (IC 95% 0.10 a 1.25).

Assim, existe sugestão de comparabilidade do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib, pazopanib e temsirolimus para o outcome eventos adversos grau 3 ou 4.

### Interrupção do tratamento por eventos adversos (Crítico – 8)

No estudo KEYNOTE 426 na comparação do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib, na população global, no braço pembrolizumab + axitinib verificou-se abandono por toxicidade em 30,5% dos doentes, descontinuação de ambos os fármacos em 10.7%, interrupção de pelo menos um deles em 69.9%, e redução do axitinib em 20.3% dos doentes. No braço sunitinib verificou-se abandono por toxicidade em 13,9 % dos doentes, interrupção em 49.9%, e redução do sunitinib em 30.1% dos doentes.

Na meta-análise em rede realizada para a população global, no outcome descontinuação do tratamento por eventos adversos o pembrolizumab + Axitinib é comparável ao sunitinib HR 0.89 (IC 95% 0.60 a 1.33) e ao pazopanib HR 0.69 (IC 95% 0.42 a 1.13).

Na meta-análise em rede realizada para o subgrupo de alto risco, o Pembrolizumab + Axitinib é comparável ao sunitinib HR 0.89 (IC 95% 0.59 a 1.32), ao pazopanib HR 0.69 (IC 95% 0.42 a 1.14) e ao temsirolimus HR 0.67 (IC 95% 0.06 a 6.95).

Assim, existe sugestão de comparabilidade do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib, pazopanib e temsirolimus para o outcome interrupção do tratamento por eventos adversos.

#### Mortalidade relacionada com o tratamento (Crítico - 9)

No estudo KEYNOTE 426 na comparação do pembrolizumab + axitinib com o sunitinib, na população global, no braço pembrolizumab + axitinib verificaram-se 11 mortes (2,6%) por eventos adversos vs 15 mortes (3,5%) no braço sunitinib.

Foram considerados relacionados com o medicamento do estudo, no braço pembrolizumab + axitinib 4 mortes (0,9%) (miastenia gravis, miocardite, fascite necrosante e pneumonite; 1 doente por cada EA) e, no braço sunitinib, 7 mortes (1,6%)(enfarte agudo do miocárdio, paragem cardiorrespiratória, hepatite fulminante, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracraniana, progressão de neoplasia maligna e pneumonia; 1 doente por cada EA).

Assim, não existe evidência de dano adicional do pembrolizumab + axitinib em comparação com o sunitinib no outcome mortalidade relacionada com o tratamento.

#### Subpopulação 4 – CCR avançado de células não claras

Comparadores: Sunitinib

Não existem dados disponíveis para avaliar esta subpopulação.

## 7. Qualidade da evidência submetida

A qualidade da evidência submetida é baixa, situação que se deve ao facto de estarmos perante um estudo aberto, a análise adequada para a avaliação foi baseada numa análise de subgrupos, os resultados apresentados são da primeira análise interina, estando imaturos para alguns outcomes críticos como a sobrevivência global.

A meta-análise em rede apresenta uma metodologia adequada, contudo a evidência é baseada na maioria dos casos num único estudo e numa análise de subgrupos, incluindo um reduzido número de doentes. Existem também outros problemas metodológicos, como seja o caso de a classificação de risco não ser sempre baseada no mesmo modelo de classificação, este facto introduz um risco de viés adicional.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi identificada a necessidade de avaliação da indicação em quatro subpopulações, baseadas no diferente prognóstico de cada uma delas. Assim, foram definidas as subpopulações de CCR avançado de células claras de risco favorável (comparador sunitinib e pazopanib), risco intermédio (comparador sunitinib e pazopanib) e risco alto (comparador sunitinib, pazopanib e temsirolimus), foi ainda definida a subpopulação de CCR avançado de células não claras (comparador sunitinib).

A empresa submeteu o estudo KEYNOTE-426, tratando-se de um ensaio clínico de fase 3 multicêntrico, aleatorizado, aberto, de pembrolizumab em combinação com axitinib versus sunitinib em 1L de CCR avançado de histologia de células claras.

O estudo KEYNOTE-426 apresenta uma análise de subgrupos predefinida de acordo com o risco do CCR de células claras em favorável, intermédio ou alto.

Os resultados apresentados do estudo KEYNOTE-426 são resultantes da primeira análise interina pré-especificada, sendo imaturos para permitir uma avaliação de adequada do outcome sobrevivência global.

A empresa realizou uma revisão sistemática da literatura, realizada com metodologia adequada e que identificou os estudos que poderiam ser utilizados numa meta-análise em rede que permitisse a comparação indireta de acordo com o PICO definido. A empresa atualizou a meta-análise em rede após solicitação do INFARMED para permitir a comparação com todos os comparadores.

A empresa submeteu uma MAIC e PSA realizada para tentar responder à subpopulação 4 de doentes com CCR avançado de células não claras que não foram incluídos no estudo Keynote-426. Esta MAIC utiliza uma extrapolação de dados da coorte B do estudo Keynote-427, com realização de terapêutica em braço único de pembrolizumab isolado e dos estudos ASPEN e ESPN para o sunitinib isolado. Tentando extrapolar para os dados do Keynote-426.

Não foi exposto à intervenção em avaliação, associação de pembrolizumab com o axitinib, qualquer doente com CCR avançado de células não claras, não sendo assim possível efetuar qualquer comparação indireta para a subpopulação 4, por ausência de dados para a intervenção em avaliação.

Para a subpopulação 1 – CCR avançado de células claras de risco favorável, analisando os dados do estudo KEYNOTE-426 e da NMA o pembrolizumab + axitinib apresentou dados sugestivos de comparabilidade ao sunitinib e pazopanib nos outcomes sobrevida global e sobrevida livre de recorrência, existindo sugestão de superioridade na taxa de resposta. Relativamente à segurança o pembrolizumab + axitinib apresentou uma taxa de eventos adversos grau 3 ou 4 de hepatotoxicidade superior ao sunitinib, no entanto, de forma global os dados sugerem uma comparabilidade com o sunitinib e pazopanib. Não existem dados disponíveis de qualidade de vida.

Para a subpopulação 2 – CCR avançado de células claras de risco intermédio, analisando os dados do estudo KEYNOTE-426 e da NMA o pembrolizumab + axitinib apresentou dados sugestivos de superioridade relativamente ao sunitinib e pazopanib nos outcomes sobrevida global, sobrevida livre de recorrência e taxa de resposta. Relativamente à segurança o pembrolizumab + axitinib apresentou uma taxa de eventos adversos grau 3 ou 4 de hepatotoxicidade superior ao sunitinib, no entanto, de forma global os dados sugerem uma comparabilidade com o sunitinib e pazopanib.

Para a subpopulação 3 – CCR avançado de células claras de risco alto, analisando os dados do estudo KEYNOTE-426 e da NMA o pembrolizumab + axitinib apresentou dados sugestivos de superioridade relativamente ao sunitinib nos outcomes sobrevida global, sobrevida livre de recorrência e taxa de resposta; dados sugestivos de comparabilidade no outcome sobrevida global relativamente ao pazopanib e superioridade no outcome sobrevida livre de recorrência e taxa de resposta; dados sugestivos de comparabilidade com o temsirolimus no outcome sobrevida global, sobrevida livre de recorrência e taxa de resposta. Relativamente à segurança o pembrolizumab + axitinib apresentou uma taxa de eventos adversos grau 3 ou 4 de hepatotoxicidade superior ao sunitinib, no entanto, de forma global os dados sugerem uma comparabilidade com o sunitinib, pazopanib e temsirolimus.

Tendo em conta a imaturidade dos resultados do outcome de eficácia crítico sobrevivência global para o estudo do pembrolizumab + axitinib, a decisão não foi baseada neste outcome.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Concluiu-se que para a subpopulação 1, CCR avançado de células claras de risco favorável, o pembrolizumab + axitinib apresentou dados sugestivos de comparabilidade ao sunitinib e pazopanib.

Concluiu-se que para a subpopulação 2, CCR avançado de células claras de risco intermédio, o pembrolizumab + axitinib apresentou dados sugestivos de valor terapêutico acrescentado não quantificável relativamente ao sunitinib e pazopanib.

Concluiu-se que para a subpopulação 3, CCR avançado de células claras de risco alto, o pembrolizumab + axitinib apresentou dados sugestivos de valor terapêutico acrescentado não quantificável relativamente ao sunitinib e pazopanib e comparabilidade relativamente ao temsirolimus.

Concluiu-se que para a subpopulação 4, CCR avançado de células não claras não existem dados que permitam avaliar a eficácia e segurança do pembrolizumab + axitinib.

Estas conclusões baseiam-se no seguinte:

- Estudo KEYNOTE-426, tratando-se de um ensaio clínico de fase 3 multicêntrico, aleatorizado, aberto, de pembrolizumab em combinação com axitinib versus sunitinib em 1L de CCR avançado de histologia de células claras.
- O estudo KEYNOTE-426 apresenta uma análise de subgrupos predefinida de acordo com o risco do CCR de células claras em favorável, intermédio ou alto.
- Os resultados apresentados do estudo KEYNOTE-426 são resultantes da primeira análise interina pré-especificada, sendo imaturos para permitir uma avaliação de adequada do outcome sobrevivência global.

- Revisão sistemática da literatura, realizada com metodologia adequada e que identificou os estudos que poderiam ser utilizados numa meta-análise em rede que permitisse a comparação indireta de acordo com o PICO definido.
- Para a subpopulação 1 – CCR avançado de células claras de risco favorável, analisando os dados do estudo KEYNOTE-426 e da NMA o pembrolizumab + axitinib apresentou dados sugestivos de comparabilidade ao sunitinib e pazopanib nos outcomes sobrevida global e sobrevida livre de recorrência, existindo sugestão de superioridade na taxa de resposta.
- Para a subpopulação 2 – CCR avançado de células claras de risco intermédio, analisando os dados do estudo KEYNOTE-426 e da NMA o pembrolizumab + axitinib apresentou dados sugestivos de superioridade relativamente ao sunitinib e pazopanib nos outcomes sobrevida global, sobrevida livre de recorrência e taxa de resposta.
- Para a subpopulação 3 – CCR avançado de células claras de risco alto, analisando os dados do estudo KEYNOTE-426 e da NMA o pembrolizumab + axitinib apresentou dados sugestivos de superioridade relativamente ao sunitinib nos outcomes sobrevida global, sobrevida livre de recorrência e taxa de resposta; dados sugestivos de comparabilidade no outcome sobrevida global relativamente ao pazopanib e superioridade no outcome sobrevida livre de recorrência e taxa de resposta; dados sugestivos de comparabilidade com o temsirolimus no outcome sobrevida global, sobrevida livre de recorrência e taxa de resposta.

Relativamente à segurança o pembrolizumab + axitinib apresentou uma taxa de eventos adversos grau 3 ou 4 de hepatotoxicidade superior ao sunitinib, no entanto, de forma global os dados sugerem uma comparabilidade com o sunitinib, pazopanib e temsirolimus.

## 10. Avaliação económica

Foi realizado um estudo de avaliação farmacoeconómica do pembrolizumab em combinação com axitinib (pembrolizumab+axitinib), no tratamento de primeira linha (1L) de carcinoma de células renais (CCR) avançado e risco intermédio. Os comparadores considerados no modelo foram o sunitinib e o pazopanib.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada com três estádios de saúde mutuamente exclusivos: “Sobrevivência livre de progressão” (PFS), “Sobrevivência pós-progressão” (PPS) e “Morte”. No estádio PFS os doentes são tratados com pembrolizumab+axitinib, ou com o comparador, até progressão da doença, interrupção do tratamento ou morte. No estádio PPS uma proporção dos doentes recebe tratamento subsequente de segunda linha (2L) e terceira linha (3L) terapêutica durante um determinado período de tempo. Após esse período recebem melhor terapêutica de suporte (MTS). A restante proporção dos doentes recebe MTS assim que progride. Foi considerado o horizonte temporal de 20 anos, o que corresponde aproximadamente à esperança de vida dos portugueses aos 62 anos.

Dada a imaturidade dos dados, as curvas PFS e a OS foram modeladas separadamente e em ambos os braços terapêuticos, através de métodos paramétricos de análise de sobrevivência. Foram ajustadas seis funções paramétricas comumente consideradas em estudos de avaliação económica aos resultados dos doentes incluídos no KEYNOTE-426.

Foi inicialmente considerado que o efeito de tratamento pembrolizumab+axitinib perdura durante todo o tempo de vida do doente. No entanto, a literatura referenciada no estudo sugere que há, de facto, ganhos de longo prazo com tratamentos de imunoterapia, mas não permite assumir a persistência de benefícios do tratamento após descontinuação durante todo o horizonte temporal do modelo. Um perito clínico da CE-CATS considerou que, dada a falta de evidência mais robusta, é adequado limitar os benefícios relativos do tratamento com pembrolizumab + axitinib, a 5 anos após descontinuação de pembrolizumab.

O tempo em tratamento (ToT) na terapêutica inicial foi modelado independente da PFS, dado que o tratamento pode ser interrompido antes da progressão. Em ambos os braços de tratamento, a proporção de doentes em tratamento foi modelizada com base no ajuste de funções paramétricas aos dados observados no KEYNOTE-426. A curva ToT foi extrapolada de forma independente para pembrolizumab e axitinib. Foi estabelecida uma regra de interrupção de tratamento de 35 ciclos de tratamentos (aproximadamente 2 anos) para pembrolizumab, de acordo com o protocolo do KEYNOTE-426.

Para a estimativa dos custos e desutilidades, o modelo inclui a taxa de eventos adversos (EA) de grau  $\geq 3$  que ocorreram em pelo menos 5% dos doentes em qualquer um dos braços terapêuticos, no KEYNOTE-426.

Os valores de utilidade foram eliciados durante o KEYNOTE-426, através da aplicação do questionário EQ-5D-3L. Foram aplicadas as tarifas da população portuguesa. No caso-base foi considerada a abordagem de tempo até à morte, que reflete o esperado declínio da qualidade de vida do doente com cancro, em fase terminal. Foram consideradas as desutilidades dos EA.

O modelo incluiu os seguintes custos diretos: i) Custo de aquisição e administração de medicamentos das terapêuticas iniciais (1L) e das terapêuticas subsequentes (2L e 3L); ii) Custo de acompanhamento dos pacientes em cada estádio; iii) Custos de tratamento dos EA.

A percentagem de doentes que recebe linhas terapêuticas subsequentes foi estimada a partir de dados do KEYNOTE-426, mas considerando apenas as “alternativas terapêuticas relevantes (i.e., usadas e financiadas” no SNS). O modelo considerou que metade dos pacientes que recebem pembrolizumab+axitinib em 1L não recebem

Keytruda (pembrolizumab)

tratamento subsequente e 20% recebem sunitinib. A duração do tratamento subsequente baseia-se na duração mediana de tratamento observada em ensaios clínicos relevantes. A ToT média, para cada linha de tratamento, subsequente foi calculada em função da ToT mediana e no pressuposto de risco constante.

Foram estimados os custos associados aos estádios PFS, PPS e à fase terminal com base nos recursos identificados pelo painel de peritos, valorados com base em fontes oficiais. Os recursos identificados incluem consultas, episódios de urgências, internamentos, análises laboratoriais, serviços de imagiologia, medicação concomitante e serviços domiciliários. O painel de peritos foi constituído por 5 oncologistas e 1 urologista, com experiência clínica no tratamento da patologia, em diferentes hospitais do SNS.

De notar que os dados para estimação da OS são muito imaturos (mediana de sobrevivência não atingida). A extrapolação tem muita incerteza, o que dificulta muito a confiança nos resultados.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do pembrolizumab em combinação com axitinib em comparação com sunitinib e pazopanib.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

## 11. Conclusões

O medicamento pembrolizumab em combinação com axitinib, face ao comparador sunitinib e pazopanib, apresentou dados sugestivos de valor terapêutico acrescentado não quantificável na subpopulação de doentes com carcinoma de células renais avançado, histologia de células claras de risco intermédio.

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

## 12. Referências bibliográficas

1. CSR do estudo KEYNOTE-426.
2. Revisão sistemática da literatura e NMA de julho de 2019, submetida pela empresa.
3. Atualização da revisão sistemática da literatura e NMA de janeiro de 2020, submetida pela empresa.
4. MAIC e PSA de maio de 2019 submetida pela empresa.