

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

KISPLYX (LENVATINIB)

Em associação com pembrolizumab no tratamento de doentes adultos no carcinoma das células renais (CCR) avançado, como tratamento de primeira linha

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

16/09/2024

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 06/09/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Lenvatinib

Nome do medicamento: Kispplx

Apresentações: *Blister - 30 unidades, cápsulas, 10mg, n.º registo 5694856; Blister - 30 unidades, cápsulas, 4mg, n.º registo 5694849.*

Titular da AIM: Eisai GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Kispplx é indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma das células renais (CCR) avançado em associação com pembrolizumab, como tratamento de primeira linha.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Kispplx (Lenvatinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de doentes adultos com carcinoma das células renais (CCR) avançado em associação com pembrolizumab, como tratamento de primeira linha.

Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável de lenvatinib mais pembrolizumab em relação a sunitinib e pazopanib. Concluiu-se ainda que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de lenvatinib mais pembrolizumab em relação a pembrolizumab mais axitinib.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Kispplx (Lenvatinib) demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

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

Segundo os dados do Globocan (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-factsheets.pdf>), em 2020, foram diagnosticados em Portugal 1191 novos casos de carcinoma renal (14º tipo de cancro mais frequente), constituindo 2% dos novos casos de cancro diagnosticados e sendo responsável por 1,7% das mortes por neoplasia (524 mortes). A prevalência da doença a 5 anos é de 3379 casos (33.14 por 100 000 habitantes). O carcinoma de células renais constitui 80% de todos os cancros renais.

O diagnóstico de carcinoma das células renais surge habitualmente entre a sexta e a sétima década de vida. Exibe uma predominância do homem versus mulher de 3:2. O uso de técnicas de imagem não invasivas (ecografia, tomografia computadorizada), tem permitido o diagnóstico em fases mais precoces da doença. No entanto, na altura do diagnóstico cerca de um terço dos doentes apresenta doença localmente avançada ou metastizada, e dos doentes submetidos a nefrectomia, 20 % acabam por desenvolver doença metastática.

Tabagismo, obesidade e hipertensão, são fatores de risco bem estabelecidos para carcinoma de células renais. Cerca de 2-3% dos carcinomas de células renais são hereditários, com várias síndromes autossómicas dominantes descritas, sendo a mais comum a doença de von Hippel-Lindau (VHL).

A sobrevida global a 5 anos para o carcinoma de células renais tem aumentado em todos o mundo. Os fatores de prognóstico mais importantes são o estágio, grau, extensão local do tumor, presença de metástases nos gânglios linfáticos regionais e evidência de doença metastática à apresentação. O carcinoma de células renais metastizado sobretudo para o pulmão, osso, fígado, gânglios linfáticos, glândulas supra-renais e sistema nervoso central. 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 envolvimento ganglionar e a doença metastática encontram-se associadas a sobrevidas aos 5 e 10 anos respetiva mente de 5 a 30% e de 0-5%. Nos doentes metastizados a presença de metastização síncrona constitui fator adicional de mau prognóstico.

O carcinoma de células renais é uma neoplasia quimio e radioresistente, pelo que, durante várias décadas as opções terapêuticas foram limitadas e na maioria das vezes ineficazes. Até 2005 a imunoterapia com interleucina 2 foi o único tratamento disponível. Desde então foram desenvolvidos múltiplos novos agentes dirigidos ao bloqueio do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e da via da rapamicina cinase (m-TOR) interrompendo vias de sinalização intracelulares biologicamente relevantes para a angiogénese. Surgiram também novas opções em termos de imunoterapia.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O lenvatinib é um inibidor de múltiplos recetores da tirosinaquinase (RTK) e inibe seletivamente a atividade dos recetores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), recetores VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) e VEGFR3 (FLT4), além de outros RTKs relacionados à via pró-angiogénica e oncogénica, incluindo os recetores do fator de crescimento de fibroblastos (FGF), recetores FGFR1, 2, 3, e 4; o recetor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), recetor PDGFR α , KIT e RET.

O pembrolizumab é um anticorpo monoclonal da classe IgG4K que se liga especificamente ao recetor PD-1 (*programmed death 1*) das células do sistema imunológico (linfócitos T). A ligação do pembrolizumab ao recetor PD-1 impede a ativação deste recetor pelo ligando PD-L1 e PD-L2. Os ligandos PD-L1 e PD-L2 são produzidos pelas células tumorais de diferentes tumores e têm como mecanismo de ação a ligação ao recetor PD-1 dos linfócitos T, levando à ativação do mecanismo de “imune checkpoint” que se traduz na diminuição da proliferação das células T, diminuição da capacidade T citotóxica e aumento da apoptose das células T, impedindo desta forma o combate do sistema imunológico às células tumorais. A ativação do mecanismo “imune checkpoint” é utilizado pela maioria dos tumores para escaparem à vigilância imunológica. O pembrolizumab faz parte de uma nova classe de imunomoduladores cujo mecanismo de ação é a inibição do “checkpoint”¹.

Posologia: Lenvatinib 20 mg (duas cápsulas de 10 mg) por via oral, uma vez por dia, em associação com pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas, administrado por perfusão intravenosa durante 30 minutos

As alternativas disponíveis no SNS para o tratamento do CCR avançado em 1^a linha são o sunitinib, o pazopanib e a combinação de axitinib com pembrolizumab.

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 α e PDGFR β), 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).

Posologia: 50 mg, tomada oralmente, uma vez por dia, durante 4 semanas consecutivas, a que se segue um período de repouso de 2 semanas (esquema de tratamento 4/2), completando um ciclo de 6 semanas.

Kisplyx (Lenvatinib)

O pazopanib é um inibidor potente de alvo múltiplo das tirosina-cinases (TKI) dos recetores do factor de crescimento endotelial vascular (VEGFR)-1, -2 e -3, dos receptores do factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR)- α e - β , e do receptor do factor das células estaminais (c-KIT)

Posologia: 800 mg, tomada oralmente, uma vez por dia.

O axitinib é um inibidor potente e 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. Foi demonstrado que o axitinib inibe fortemente a proliferação e sobrevivência das células endoteliais mediada pelo VEGF. O axitinib inibiu a fosforilação do VEGFR-2 numa vascularização tumoral de xenoenxertos que exprimiam o alvo in vivo e produziu atraso do crescimento tumoral, regressão e inibição de metástases em muitos modelos experimentais de cancro.

O mecanismo de ação do pembrolizumab foi anteriormente descrito.

Posologia: A dose recomendada de axitinib é de 5 mg duas vezes por dia. A dose recomendada de pembrolizumab em adultos é 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas, administrada por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

A Comissão avaliou o benefício adicional de lenvatinib “em associação com pembrolizumab para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com carcinoma das células renais avançado”.

A Tabela 1 mostra a população, intervenção, e comparadores selecionados pela Comissão para avaliação de lenvatinib em associação com pembrolizumab e na Tabela 2 os termos de comparação.

Tabela 1: Populações, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com carcinoma das células renais avançado, não previamente tratados	Lenvatinib + pembrolizumab	<ul style="list-style-type: none">– Sunitinib– Pazopanib– Pembrolizumab + axitinib

Termos de comparação

Tabela 2: *Termos de comparação*

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A dose recomendada de lenvatinib é de 20 mg (duas cápsulas de 10 mg) por via oral, uma vez por dia, em associação com pembrolizumab 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas, administrado por perfusão intravenosa durante 30 minutos. A dose diária de lenvatinib deverá ser modificada conforme necessário, de acordo com o plano de monitorização da dose/toxicidade. O 3º tratamento com lenvatinib deverá continuar até à progressão da doença ou até ocorrer toxicidade inaceitável. O tratamento com pembrolizumab deverá continuar até à progressão da doença, até ocorrer toxicidade inaceitável, ou até à duração máxima do tratamento, conforme especificado para o pembrolizumab.
	Medicamento comparador	<p>A dose recomendada de sunitinib é de 50 mg, tomada oralmente, uma vez por dia, durante 4 semanas consecutivas, a que se segue um período de repouso de 2 semanas (esquema de tratamento 4/2), completando um ciclo de 6 semanas.</p> <p>A dose recomendada de pazopanib é de 800 mg, tomada oralmente, uma vez por dia.</p> <p>A dose recomendada de axitinib é de 5 mg duas vezes por dia. A dose recomendada de pembrolizumab em adultos é 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas, administrada por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos</p>
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidos pela Comissão encontram-se na Tabela 3. A Comissão classificou estas medidas de resultado por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 3: Medidas de resultados e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Sobrevivência global	9	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	5	Importante
Qualidade de vida	9	Crítica
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos grau 3-4	8	Crítica
Eventos adversos graves	8	Crítica
Abandono da terapêutica por toxicidade	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura para identificar estudos aleatorizados que avaliassem a eficácia e segurança de tratamentos de primeira linha do carcinoma de células renais avançado.

O TAIM submeteu também uma meta-análise em rede⁵ comparando lenvatinib em associação com pembrolizumab com um conjunto de comparadores, dos quais três eram comparadores de interesse: sunitinib, pazopanib, e pembrolizumab mais axitinib.

Revisão sistemática da literatura e meta-análise em rede⁵

Revisão sistemática da literatura

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura para identificar estudos de eficácia e segurança, de tratamentos de primeira linha, de carcinoma de células renais avançado. Foram identificadas 3.292 citações, das quais 416 foram avaliadas pelo texto completo. Após revisão, 34 estudos eram potencialmente elegíveis para a meta-análise em rede, tendo 24 estudos sido incluídos na rede de evidência. Ou seja, 10 estudos foram excluídos, 2 estudos por não incluírem os comparadores de interesse, 2 estudos por não serem estudos aleatorizados, 3 estudos por não incluírem um comparador comum para a rede, e 3 estudos por não ser clara a histologia. Assim, 24 estudos eram potencialmente elegíveis para a meta-análise em rede, dos quais 3 estudos permitiam a comparação de lenvatinib mais pembrolizumab com sunitinib, pazopanib, e pembrolizumab mais axitinib: estudos CLEAR, KEYNOTE 426, e COMPARZ.

Descreve-se de seguida de forma resumida, os 3 estudos de interesse incluídos na rede de evidência.

Estudo CLEAR²

O estudo CLEAR² foi um estudo multicêntrico, realizado em 200 centros, de 20 países, aleatorizado, aberto, que incluiu 1.069 doentes adultos com carcinoma de células renais, de células claras, avançado, não previamente tratado, que foram aleatorizados, na relação de 1:1:1, para receberem lenvatinib mais pembrolizumab (n=355), lenvatinib mais everolimus (n=357), ou sunitinib (n= 357), e avaliou a sobrevivência livre de progressão, avaliada por comissão de revisão independente.

As medidas de resultado secundárias principais foram a sobrevivência global, e a resposta objetiva avaliada por comissão independente.

No grupo lenvatinib mais pembrolizumab, os doentes receberam lenvatinib, por via oral, na dose de 20 mg uma vez por dia, em ciclos de 21 dias, e pembrolizumab, por via intravenosa, na dose de 200 mg no dia 1 de cada ciclo de 21 dias. No grupo lenvatinib mais everolimus, os doentes receberam lenvatinib, por via oral, na dose de 18 mg uma vez por dia, em ciclos de 21 dias, e everolimus na dose de 5 mg, por via oral, uma vez por dia, em ciclos de 21 dias. No grupo sunitinib os doentes receberam, por via oral, 50 mg uma vez por dia durante 4 semanas, seguido de duas semanas sem tratamento, completando um ciclo de 6 semanas.

Para serem incluídos, os doentes tinham de ter 18 ou mais anos; apresentarem um diagnóstico, histológica ou citologicamente confirmado, de carcinoma de células renais com um componente de células claras, e evidência de doença avançada. Os doentes tinham de ter pelo menos uma lesão alvo mensurável de acordo com o RECIST 1.1; apresentar função hepática, medula óssea, coagulação, e função renal adequadas; e uma pontuação de estado funcional Karnofsky igual ou superior a 70.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem lenvatinib mais pembrolizumab (n=355), lenvatinib mais everolimus (n=357), ou sunitinib (n= 357), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O esquema de aleatorização foi gerado por computador, sendo a aleatorização estratificada por região geográfica (Europa ocidental e EUA vs. resto do mundo), e grupo de risco prognóstico MSKCC (favorável vs. intermédio vs. elevado), O estudo teve um desenho aberto, pelo que promotor, doentes, investigadores e monitores tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados. No entanto, a progressão da doença foi avaliada por comissão de revisão independente que desconhecia os braços a que os doentes estavam alocados.

Um total de 1.417 doentes foram triados para entrarem no estudo, e 1.069 doentes foram incluídos. Receberam o tratamento de estudo, 99,2% dos doentes no braço lenvatinib mais pembrolizumab, 99,4% no braço lenvatinib mais everolimus, e 95,2% no grupo sunitinib. Descontinuaram precocemente o tratamento, 59,2% dos doentes no braço lenvatinib mais pembrolizumab, 68,1% no braço lenvatinib mais everolimus, e 76,5% no grupo sunitinib, a maioria por progressão da doença ou eventos adversos, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

Globalmente, 73,6% dos doentes eram de raça branca, a idade média era de 61,7 anos, 74,5% eram do sexo masculino, 55,8% eram doentes da América do Norte ou Europa Ocidental, e 81,9% apresentavam uma pontuação KPS entre 90 e 100, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

O tempo mediano desde o diagnóstico era de 8,3 meses, 99,9% apresentava células claras; apresentavam lesões no pulmão 67,8%, nos gânglios linfáticos 45,5%, no osso 24,8%, no fígado 19,1%, e no cérebro 1,8%; do total,

Kispplx (Lenvatinib)

31,1% apresentavam metástases em um órgão, 37,6% em dois órgãos, e 29,9% em três ou mais órgãos; 10,8% estavam em estadio I, 5,7% em estadio II, 18,2% em estadio III, e 53,1% em estadio IV, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

A mediana de sobrevivência livre de progressão, era de 23,9 meses (IC95% 20,8 a 27,7) no braço lenvatinib mais pembrolizumab, 14,7 meses (IC95% 11,1 a 16,7) no braço lenvatinib mais everolimus, e 9,2 meses (IC95% 6,0 a 11,0) no grupo sunitinib (lenvatinib mais pembrolizumab vs. sunitinib: razão de riscos 0,39; IC95% 0,32 a 0,49; $p < 0,001$ / lenvatinib mais everolimus vs. sunitinib: razão de riscos 0,65; IC95% 0,53 a 0,80; $p < 0,001$).

Na data de corte, a mediana de sobrevivência global não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento (lenvatinib mais pembrolizumab vs. sunitinib: razão de riscos 0,66; IC95% 0,49 a 0,88; $p = 0,005$ / lenvatinib mais everolimus vs. sunitinib: razão de riscos 1,15; IC95% 0,88 a 1,50; $p = 0,30$).

Estudo KEYNOTE 426³

O estudo KEYNOTE 4263, foi um estudo multicêntrico, realizado em 129 centros, de 16 países (Portugal não participou), aleatorizado, aberto, que incluiu 861 doentes adultos com carcinoma de células renais, de células claras, avançado, não previamente tratado, que foram aleatorizados, na relação de 1:1, para receberem pembrolizumab mais axitinib ($n = 432$), ou sunitinib ($n = 429$), e avaliou a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão.

A medida de resultado secundária principal foi a taxa de resposta objetiva.

No grupo pembrolizumab mais axitinib, os doentes receberam pembrolizumab, por via intravenosa, na dose de 200 mg no dia 1 de cada ciclo de 21 dias, e axitinib, por via oral, na dose de 5 mg duas vezes por dia. No grupo sunitinib os doentes receberam, por via oral, 50 mg uma vez por dia durante 4 semanas, seguido de duas semanas sem tratamento, completando um ciclo de 6 semanas.

Para serem incluídos, os doentes tinham de ter 18 ou mais anos; apresentarem um diagnóstico, histológica ou citologicamente confirmado, de carcinoma de células renais de células claras, em doença diagnosticada de novo ou recorrente em estadio IV, e que não tinham recebido previamente terapêutica sistémica para doença avançada. Os doentes tinham de ter pelo menos uma lesão alvo mensurável de acordo com o RECIST 1.1; apresentar função hepática, medula óssea, coagulação, e função renal adequadas; e uma pontuação de estado funcional Karnofsky igual ou superior a 70.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem pembrolizumab mais axitinib (n=432), ou sunitinib (n= 429), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O esquema de aleatorização foi gerado por computador, sendo a aleatorização estratificada por região geográfica (Europa ocidental vs. América do Norte vs. resto do mundo), e grupo de risco prognóstico MSKCC (favorável vs. intermédio vs. elevado), O estudo teve um desenho aberto, pelo que promotor, doentes, investigadores e monitores tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados. No entanto, a progressão da doença foi avaliada por comissão de revisão independente que desconhecia os braços a que os doentes estavam alocados.

Um total de 1.062 doentes foram triados para entrarem no estudo, e 861 doentes foram incluídos. Receberam o tratamento de estudo, 99,3% dos doentes no grupo pembrolizumab mais axitinib, e 99,1% no grupo sunitinib. Descontinuaram precocemente o tratamento, 40,5% dos doentes no grupo pembrolizumab mais axitinib, e 56,4% no grupo sunitinib, a maioria por progressão da doença ou eventos adversos, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

Nos grupos pembrolizumab mais axitinib e sunitinib, respetivamente, a idade média era de 62 anos e 61 anos, do sexo masculino 71,3% e 74,6%, doentes da América do Norte 24,1% e 24,0%, Europa Ocidental 24,5% e 24,2%, e do resto do mundo 51,4% e 51,7%, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

Nos grupos pembrolizumab mais axitinib e sunitinib, respetivamente, apresentavam lesões no pulmão 72,2% e 72,0%, nos gânglios linfáticos 46,1% e 45,9%, no osso 23,8% e 24,0%, no fígado 15,3% e 16,6%. Nos grupos pembrolizumab mais axitinib e sunitinib, respetivamente, apresentavam metástases em um órgão 26,4% e 22,4%, e em dois ou mais órgãos 72,9% e 77,2%, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

A mediana de sobrevivência livre de progressão, era de 15,1 meses (IC95% 12,6 a 17,7) no braço pembrolizumab mais axitinib, e 11,1 meses (IC95% 8,7 a 12,5) no grupo sunitinib (razão de riscos 0,69; IC95% 0,57 a 0,84; $p < 0,001$).

Na data de corte, a mediana de sobrevivência global não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 0,53; IC95% 0,38 a 0,74; $p < 0,0001$).

Estudo COMPARZ⁴

O estudo COMPARZ⁴ foi um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto, que teve lugar em 14 países, que incluiu 1110 doentes adultos, com carcinoma de células renais de células claras, avançado ou metastático, não previamente tratados, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem pazopanib por via oral, na dose de 800 mg uma vez por dia (n= 554), ou sunitinib, por via oral, na dose de 50 mg por dia durante quatro semanas (n= 548), em ciclos de 6 semanas, e avaliou a sobrevivência livre de progressão.

O estudo incluiu doentes adultos, com pelo menos 18 anos, com o diagnóstico de carcinoma de células renais de células claras, avançado ou metastático, não previamente tratados. Os doentes tinham de apresentar doença mensurável pelo RECIST, uma pontuação do estado funcional Karnofsky de pelo menos 70, e função de órgão adequada. Foram excluídos os doentes com metástases cerebrais, hipertensão não controlada, e problemas vasculares e cardíacos nos 6 meses anteriores.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem pazopanib por via oral, na dose de 800 mg uma vez por dia (n= 554), ou sunitinib, por via oral, na dose de 50 mg por dia durante quatro semanas (n= 548), em ciclos de 6 semanas, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. A aleatorização foi estratificada por pontuação de estado funcional Karnofsky (70 ou 80 vs 90 ou 100), níveis de desidrogenase láctica (>1,5 vs ≤1,5 vezes o limite superior do normal), e nefrectomia (sim vs não), utilizando blocos permutados de quatro.

A medida de resultado primária selecionada foi a sobrevivência livre de progressão (SLP). As medidas de resultado secundárias foram a taxa de resposta objetiva, sobrevivência global, qualidade de vida, e segurança.

Estimou-se que seriam necessários 876 doentes, para fornecer um poder de 80%, para se observarem 631 eventos SLP, a um nível de alfa de 5% (bilateral). O protocolo foi depois emendado, quando se verificou que esta amostra era insuficiente para se observarmos 631 eventos PFS, tendo-se aumentado a mostra para 1100 doentes, através de um subestudo na população asiática (China, Taiwan e Coreia do Sul), que incluiu 183 doentes. As análises de eficácia incluíram todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

O estudo teve um desenho de não inferioridade, tendo a margem de não inferioridade sido definida em 25% (o limite superior do intervalo de confiança 95% fosse inferior a 1,25).

Kisplyx (Lenvatinib)

Nos grupos pazopanib e sunitinib, respetivamente, a idade média era de 61 anos e 62 anos, do sexo masculino 71,0% e 75,0%, doentes da América do Norte 35,0% e 34,0%, Europa 27,0% e 28,0%, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

Nos grupos pazopanib e sunitinib, respetivamente, apresentavam lesões no pulmão 76,0% e 77,0%, nos gânglios linfáticos 40,0% e 45,0%, no osso 20,0% e 15,0%, no fígado 15,0% e 20,0%. Nos grupos pazopanib e sunitinib, respetivamente, apresentavam metástases em um órgão 21,0% e 20,0%, em dois órgãos 37,0% e 37,0%, e em três ou mais órgãos 42,0% e 44,0% sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

A mediana de sobrevivência livre de progressão, era de 8,4 meses (IC95% 8,3 a 10,9) no grupo pazopanib, e 9,5 meses (IC95% 8,3 a 11,1) no grupo sunitinib (razão de riscos 1,05; IC95% 0,90 a 1,22).

Na data de corte, a mediana de sobrevivência global era de 28,4 meses (IC95% 26,2 a 35,6) no grupo pazopanib, e 29,3 meses (IC95% 25,3 a 32,5) no grupo sunitinib (razão de riscos 0,91; IC95% 0,76 a 1,08; p=0,28). A Tabela 4 resume as principais características dos estudos incluídos na meta-análise em rede.

Tabela 4: Características gerais dos estudos incluídos

Trial Name	Country	Study Design	Years of Enrollment	Sample Size	Intervention	Comparator	Include in NMA
AVOREN (Escudier, 2007)	International (18 countries, 101 sites)	Phase III RCT, double-blind	June 2004 to October 2005	649	Bevacizumab + IFN alfa-2a	IFN alfa-2a + placebo	Yes
CABOSUN (Choueiri, 2017)	US	Phase II RCT, open-label	July 2013 to April 2015	157	Cabozantinib	Sunitinib	Risk scenarios only
CheckMate 214 (Motzer, 2018c)	International (75 sites in 28 countries): US: n=307 Canada and Europe: n=400 Rest of world: n=389	Phase III RCT, open-label	October 2014 to February 2016	1096	Nivolumab + ipilimumab	Sunitinib	Yes
CheckMate 9ER (Choueiri, 2021b)	International	Phase III, RCT, open-label	NR	651	Nivolumab + cabozantinib	Sunitinib	Yes
CLEAR (HOPE 307/KN-581) (Eisai, 2020)	International	Phase III, RCT, open-label	October 2016 to July 2019	1069	Lenvatinib + pembrolizumab Lenvatinib + everolimus	Sunitinib	Yes
COMPARZ (Motzer, 2013a)	International (14 countries): Europe: n=310 North America: n=382 Asia: n=367 Australia: n=51	Phase III RCT, open-label	August 2008 to September 2011	1110	Pazopanib	Sunitinib	Yes
CROSS-J-RCC (Tomita, 2014)	NR	Phase III RCT, cross-over, open-label	February 2010 to July 2012	124	Sunitinib	Sorafenib	Yes
Escudier 2009 (Escudier, 2009)	International: Germany (6 sites), US (7 sites), France (5 sites), Poland (6 sites), Russia (3 sites)	Phase II RCT, cross-over, open-label	June 2005 to September 2005	189	Sorafenib	IFN alfa-2a	Yes

Trial Name	Country	Study Design	Years of Enrollment	Sample Size	Intervention	Comparator	Include in NMA
	sites), UK (1 sites) and Ukraine (3 sites)						
Global ARCC (Hudes, 2007)	International: US, Western Europe, Australia, Canada, Asia-Pacific, Eastern Europe, Africa, and South America (153 sites total)	Phase III RCT, blinding NR	July 2003 to April 2005	626	IFN alfa-2b	Temsirolimus; IFN alfa-2b + temsirolimus	Risk scenarios only
Hutson 2013 (Hutson, 2013)	International: Ukraine: n=61 Russia: n=58 India: n=34	Phase III RCT, open-label	June 2010 to April 2011	288	Axitinib	Sorafenib	Yes
IMmotion150 (McDermott, 2018)	US and Europe (96 sites total)	Phase II RCT, open-label	January 2014 to March 2015	305	Atezolizumab + bevacizumab; atezolizumab	Sunitinib	Yes
IMmotion151 (Rini, 2019b)	NR	Phase III RCT, blinding NR	NR	915	Atezolizumab + bevacizumab	Sunitinib	Yes
JAVELIN Renal 101 (Motzer, 2019)	International US: n=258 Canada and Western Europe: n=256 Rest of world: n=372	Phase III RCT, open-label	March 2016 to December 2017	886	Avelumab + axitinib	Sunitinib	Yes
KEYNOTE-426 (Rini, 2019a)	International North America: n=207 Western Europe: n=210 Rest of world: n=444	Phase III RCT, open-label	October 2016 to January 2018	861	Pembrolizumab + axitinib	Sunitinib	Yes
Motzer 2007 (ClinicalTrials.gov, 2017b; Motzer, 2007)	International: Australia, Brazil, Canada, France, Germany, Italy, Poland,	Phase III RCT, open-label	August 2004 to October 2005	750	Sunitinib	IFN alfa-2b	Yes

Trial Name	Country	Study Design	Years of Enrollment	Sample Size	Intervention	Comparator	Include in NMA
	Russia, Spain, UK, US (101 centers total)						
Negrier 1998 (Negrier, 1998)	France	Phase III RCT, open-label	March 1992 to July 1995	425	IL-2	IFN alfa-2b; interleukin-2 + IFN alfa-2a	Yes
RECORD-2 (Ravaud, 2015)	International (108 sites)	Phase II RCT, open-label	NR	365	Bevacizumab + everolimus	Bevacizumab + IFN alfa-2a	Yes
RECORD-3 (Motzer, 2014a)	International: Argentina, Australia, Brazil, Canada, Denmark, France, Germany, Hong Kong, Italy, Republic of Korea, Mexico, Netherlands, Peru, Spain, Taiwan, Thailand, Turkey, UK, US	Phase II RCT, open-label	Enrollment: October 2009 to June 2011 Primary data cutoff: September 2012	471	Everolimus	Sunitinib	Yes
ROPETAR (Cirkel, 2017)	Netherlands (15 sites)	Phase II RCT, open-label	September 2012 to April 2014	101	Everolimus + pazopanib (rotating)	Pazopanib (first line; followed by everolimus second line)	Yes
SWITCH (Eichelberg, 2015)	Germany, Austria, and Netherlands (72 sites total)	Phase III RCT, crossover, open-label	February 2009 to December 2011	365	Sorafenib	Sunitinib	Yes
SWITCH II (Retz, 2019)	Germany, Austria, and Netherlands (67 sites total)	Phase III RCT, crossover, open-label	June 2012 to November 2016	377	Sorafenib	Pazopanib	Yes
TemPa (Zurita, 2018)	NR	Phase II RCT, blinding NR	Through September 2017	NR	Temsirolimus	Pazopanib	Risk scenarios only

Fonte: extraído de referência 5

Meta-análise em rede

Rede de evidência

As Figura 6 apresenta a rede global de evidência, que incluía 24 estudos (Figura 1). Contudo, tendo em conta os comparadores selecionados para esta avaliação, apenas 3 estudos eram relevantes (CLEAR, KEYNOTE 426, COMPARZ). A rede que incluía estes três estudos tinha uma configuração em estrela.

o modelo de efeitos aleatórios (RE) sempre que se cumpriu uma das seguintes condições: diferença no critério de informação de desviância (DIC) entre os 2 modelos superior a 3 a 5 (foi selecionado o modelo de efeitos aleatórios se apresentava a menor DIC); marcada heterogeneidade entre os pares de estudos na rede ($I^2 > 50\%$); inconsistência estatisticamente significativa entre a evidência direta e a evidência indireta.

Inconsistência, heterogeneidade, e transitividade

Foi avaliada a inconsistência (diferença entre estimativas diretas e indiretas) de cada comparação de pares incluídos em ciclos, utilizando o método de Bucher.

Foi avaliada a heterogeneidade de cada comparação de pares, utilizando o I^2 , usando a seguinte categorização: 0-25%, sem heterogeneidade; 25-50%, baixa heterogeneidade; 50-75%, moderada heterogeneidade; $>75\%$, alta heterogeneidade.

Foi avaliada a semelhança (transitividade), comparando as características dos estudos e das populações, de forma não quantitativa.

Características basais (heterogeneidade)

Fase do estudo

A fase do estudo foi reportada nos 3 estudos, sendo todos estudos de fase 3.

Aleatorização

Todos os 3 estudos eram estudos aleatorizados. O método de aleatorização foi descrito nos 3 estudos, e foi considerado adequado.

Alocação oculta e ocultação

Nos três estudos a alocação aos braços de tratamento foi oculta. Os três estudos tiveram um desenho aberto, mas a progressão da doença foi avaliada, em todos, por comissão de revisão independente que desconhecia os braços a que os doentes estavam alocados.

Tamanho da amostra

O tamanho da amostra variou entre 861 doentes (KEYNOTE 426), e 1.110 doentes (COMPARZ), tendo sido analisada a população ITT.

Definições das medidas de resultado

Nos três estudos estavam disponíveis as seis medidas de resultado, tendo sido utilizada, em todos, a mesma definição para as diferentes medidas de resultado.

Características basais das populações incluídas nos diferentes estudos

As características demográficas e clínicas das populações incluídas nos três estudos foram, em geral, semelhantes, mas diferiram em relação ao estadió da doença: no estudo KEYNOTE 426 todos os doentes estavam em estadió IV; no estudo CLEAR, 15,1% dos doentes no braço lenvatinib mais everolimus, 18,6% dos doentes no braço lenvatinib mais pembrolizumab, e 15,7% dos doentes no braço sunitinib estavam em estadió I ou II; e no estudo COMPARZ não existe informação sobre o estadió da doença.

Um resumo das características dos estudos e basais dos doentes pode ser observado na Tabela 5.

Tabela 5: Características dos estudos e basais das populações dos estudos

Kisplyx (Lenvatinib)

Study	Treatment	Dose	Median Age, in Years	% Male	Ethnicity	Histology	Risk	PS	Stage	Number / Location of Metastases	PD-L1 Expression Status
CLEAR (HOPE 307/KN-581) (Eisai, 2020)	Lenvatinib + everolimus	Actual median dose intensity, lenvatinib: 12.67 mg/day; everolimus: 4.46 mg/day	62 (range: 32-86)	74.5%	White: 71.1% Asian: 21.6% Other: 2.8%	Clear cell: 100% Clear cell + papillary: 6.2% Clear cell + chromophobe: 0.8% Clear cell + sarcomatoid: 6.7% Clear cell + other: 7% Non-clear cell: 0%	IMDC Category: Favorable: 31.9% Intermediate: 54.6% Poor: 11.8% MSKCC Category: Favorable: 27.5% Intermediate: 63.6% Poor: 9%	Karnofsky: 100-90: 80.1% 80-70: 19.6%	At diagnosis: I: 8.4% II: 6.7% III: 19% IV: 54.6% Not assigned: 11.2%	Location of metastases: Adrenal: 17.4% Bone: 26.9% Brain: 0.8% Kidney: 24.1% Liver: 19.9% Lung: 68.6% Lymph node: 47.1% Number of metastases: 0: 0.6% 1: 27.7% 2: 40.9% ≥3: 30.5%	<1%: 33.1% ≥1%: 32.5%
	Lenvatinib + pembrolizumab	Actual median dose intensity, lenvatinib: 13.93 mg/day	64 (range: 34-88)	71.8%	White: 74.1% Asian: 22.8% Other: 1.7%	Clear cell: 99.7% Clear cell + papillary: 6.5% Clear cell + chromophobe: 0.6% Clear cell + sarcomatoid: 7.9% Clear cell + other: 4.8% Non-clear cell: 0.3%	IMDC Category: Favorable: 31% Intermediate: 59.2% Poor: 9.3% MSKCC Category: Favorable: 27% Intermediate: 63.9% Poor: 9%	Karnofsky: 100-90: 83.1% 80-70: 16.9%	At diagnosis: I: 14.1% II: 4.5% III: 16.9% IV: 50.1% Not assigned: 14.4%	Location of metastases: Adrenal: 14.9% Bone: 22.5% Brain: 1.7% Kidney: 25.6% Liver: 17.7% Lung: 71% Lymph node: 45.6% Number of metastases: 0: 1.4% 1: 33.5%	<1%: 31.5% ≥1%: 30.1%
COMPARZ (Motzer, 2013a)	Sunitinib	Actual median dose intensity: 41.59 mg/day	61 (range: 29-82)	77%	White: 75.6% Asian: 18.8% Other: 2.8%	Clear cell: 100% Clear cell + papillary: 5.9% Clear cell + chromophobe: 0.3% Clear cell + sarcomatoid: 5.9% Clear cell + other: 7.8% Non-clear cell: 0%	IMDC Category: Favorable: 34.7% Intermediate: 53.8% Poor: 10.4% MSKCC Category: Favorable: 27.2% Intermediate: 63.9% Poor: 9%	Karnofsky: 100-90: 82.4% 80-70: 17.4%	I: 9.8% II: 5.9% III: 18.8% IV: 54.6% Not assigned: 10.9%	Location of metastases: Adrenal: 18.5% Bone: 24.9% Brain: 2.8% Kidney: 24.6% Liver: 19.6% Lung: 63.9% Lymph node: 43.7% Number of metastases: 0: 1.7% 1: 31.9% 2: 35.6% ≥3: 30.5%	<1%: 28.9% ≥1%: 33.3%
	Pazopanib (n=557)	800 mg	61 (range: 18-88)	71%	NR	Clear cell: 100% ^a	MSKCC Category: Favorable: 27% Intermediate: 58% Poor: 12%	Karnofsky: 90 or 100: 75% 70 or 80: 25%	NR	Number of metastases: 1: 21% 2: 37% ≥3: 42% Location of metastases: Lung: 76% Lymph node: 40% Bone: 20% Liver: 15%	NR
	Sunitinib (n=553)	50 mg	62 (range: 23-86)	75%	NR	Clear cell: 100% ^a	MSKCC Category: Favorable: 27% Intermediate: 59% Poor: 9%	Karnofsky: 90 or 100: 76% 70 or 80: 24%	NR	Number of metastases: 1: 20% 2: 37% ≥3: 44% Location of metastases: Lung: 77% Lymph node: 45% Liver: 20% Bone: 15%	NR

Study	Treatment	Dose	Median Age, In Years	% Male	Ethnicity	Histology	Risk	PS	Stage	Number / Location of Metastases	PD-L1 Expression Status
KEYNOTE-426 (Rini, 2019a)	Pembrolizumab + Axitinib (n=432, n=410 for PD-L1 status)	Pembrolizumab 200 mg Axitinib: 5 mg (up to 7 mg or 10 mg)	62 (range: 30–89)	71.3%	NR	Clear cell: 100% ^a Sarcomatoid features: 12% No sarcomatoid: 54%	IMDC Category: Favorable: 31.9% Intermediate: 55.1% Poor: 13%	Karnofsky ≥70: 100% ^b	IV: 100% ^b	Number of metastases: 1: 26.4% ≥2: 72.9% Location of metastases: Lung: 72.2% Lymph node: 46.1% Bone: 23.8% Adrenal: 15.5% Liver: 15.3%	<1%: 40.7% ≥1%: 59.3%
										CNS: 0% ^b	
	Sunitinib (n=429, n=412 for PD-L1 status)	50 mg	61 (range: 26–90)	74.6%	NR	Clear cell: 100% ^a Sarcomatoid features: 13% No sarcomatoid: 56%	IMDC Category: Favorable: 30.5% Intermediate: 57.3% Poor: 12.1%	Karnofsky ≥70: 100% ^b	IV: 100% ^b	Number of metastases: 1: 22.4% ≥2: 77.2% Location of metastases: Lung: 72% Lymph node: 45.9% Bone: 24% Adrenal: 17.7% Liver: 16.6% CNS: 0% ^b	<1%: 38.3% ≥1%: 61.7%

Fonte: extraído de referência 5

Eficácia

Sobrevivência global

Lenvatinib mais pembrolizumab vs. pazopanib

Para estas comparações foi utilizado o modelo de efeito fixo.

Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pazopanib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,78; IC95% 0,58 a 1,06).

Em relação à sobrevivência global na população com risco prognóstico favorável (MSKCC), e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pazopanib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,14; IC95% 0,54 a 2,41).

Em relação à sobrevivência global na população com risco prognóstico intermédio (MSKCC), e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pazopanib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,79; IC95% 0,55 a 1,14).

Em relação à sobrevivência global na população com mau risco prognóstico (MSKCC), e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pazopanib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,59; IC95% 0,26 a 1,33).

Lenvatinib mais pembrolizumab vs. sunitinib

Para estas comparações foi utilizado o modelo de efeito fixo.

Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e sunitinib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de riscos 0,72; IC95% 0,56 a 0,94).

Em relação à sobrevivência global na população com risco prognóstico favorável (MSKCC), e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e sunitinib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,00; IC95% 0,51 a 1,97).

Em relação à sobrevivência global na população com risco prognóstico intermédio (MSKCC), e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e sunitinib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de riscos 0,71; IC95% 0,52 a 0,97).

Em relação à sobrevivência global na população com mau risco prognóstico (MSKCC), e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e sunitinib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,50; IC95% 0,25 a 1,01).

Lenvatinib mais pembrolizumab vs. pembrolizumab mais axitinib

Para estas comparações foi utilizado o modelo de efeito fixo.

Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pembrolizumab mais axitinib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,99; IC95% 0,71 a 1,37).

Em relação à sobrevivência global na população com risco prognóstico favorável (MSKCC), e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pembrolizumab mais axitinib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,85; IC95% 0,38 a 1,90).

Em relação à sobrevivência global na população com risco prognóstico intermédio (MSKCC), e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pembrolizumab mais axitinib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,13; IC95% 0,74 a 1,72).

Em relação à sobrevivência global na população com mau risco prognóstico (MSKCC), e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pembrolizumab mais axitinib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,85; IC95% 0,36 a 1,97).

Sobrevivência livre de progressão

Lenvatinib mais pembrolizumab vs. pazopanib

Em relação à sobrevivência livre de progressão, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pazopanib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de riscos 0,38; IC95% 0,21 a 0,67). Para esta comparação foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios.

Em relação à sobrevivência livre de progressão na população com risco prognóstico favorável (MSKCC), e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pazopanib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de riscos 0,36; IC95% 0,15 a 0,88). Para esta comparação foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios.

Em relação à sobrevivência livre de progressão na população com risco prognóstico intermédio (MSKCC), e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pazopanib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de riscos 0,45; IC95% 0,32 a 0,62). Para esta comparação foi utilizado o modelo de efeito fixo.

Em relação à sobrevivência livre de progressão na população com mau risco prognóstico (MSKCC), e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pazopanib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de riscos 0,12; IC95% 0,05 a 0,31). Para esta comparação foi utilizado o modelo de efeito fixo.

Lenvatinib mais pembrolizumab vs. sunitinib

Em relação à sobrevivência livre de progressão, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e sunitinib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de riscos 0,39; IC95% 0,25 a 0,61). Para esta comparação foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios.

Em relação à sobrevivência livre de progressão na população com risco prognóstico favorável (MSKCC), e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e sunitinib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de riscos 0,36; IC95% 0,19 a 0,70). Para esta comparação foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios.

Em relação à sobrevivência livre de progressão na população com risco prognóstico intermédio (MSKCC), e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e sunitinib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de riscos 0,44; IC95% 0,34 a 0,57). Para esta comparação foi utilizado o modelo de efeito fixo.

Em relação à sobrevivência livre de progressão na população com mau risco prognóstico (MSKCC), e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e sunitinib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de riscos 0,18; IC95% 0,08 a 0,41). Para esta comparação foi utilizado o modelo de efeito fixo.

Lenvatinib mais pembrolizumab vs. pembrolizumab mais axitinib

Em relação à sobrevivência livre de progressão, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pembrolizumab mais axitinib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,57; IC95% 0,31 a 1,08). Para esta comparação foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios.

Em relação à sobrevivência livre de progressão na população com risco prognóstico favorável (MSKCC), e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pembrolizumab mais axitinib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,47; IC95% 0,19 a 1,16). Para esta comparação foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios.

Em relação à sobrevivência livre de progressão na população com risco prognóstico intermédio (MSKCC), e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pembrolizumab mais axitinib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de riscos 0,61; IC95% 0,43 a 0,87). Para esta comparação foi utilizado o modelo de efeito fixo.

Em relação à sobrevivência livre de progressão na população com mau risco prognóstico (MSKCC), e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pembrolizumab mais axitinib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de riscos 0,33; IC95% 0,13 a 0,86). Para esta comparação foi utilizado o modelo de efeito fixo.

Taxa de resposta global

Lenvatinib mais pembrolizumab vs. pazopanib

Em relação à taxa de resposta global, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pazopanib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de chances 3,00; IC_{95%} 2,02 a 4,47). Para esta comparação foi utilizado o modelo de efeito fixo.

Lenvatinib mais pembrolizumab vs. sunitinib

Em relação à taxa de resposta global, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e sunitinib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de chances 4,34; IC_{95%} 3,18 a 5,97). Para esta comparação foi utilizado o modelo de efeito fixo.

Lenvatinib mais pembrolizumab vs. pembrolizumab mais axitinib

Em relação à taxa de resposta global, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pembrolizumab mais axitinib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de chances 1,86; IC_{95%} 1,23 a 2,84). Para esta comparação foi utilizado o modelo de efeito fixo.

Eventos adversos de grau 3 a 5

Lenvatinib mais pembrolizumab vs. pazopanib

Em relação a eventos adversos de grau 3 a 5, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pazopanib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo pazopanib (razão de chances 1,81; IC_{95%} 1,17 a 2,82). Para esta comparação foi utilizado o modelo de efeito fixo.

Lenvatinib mais pembrolizumab vs. sunitinib

Em relação eventos adversos de grau 3 a 5, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e sunitinib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo sunitinib (razão de chances 1,84; IC_{95%} 1,29 a 2,65). Para esta comparação foi utilizado o modelo de efeito fixo.

Lenvatinib mais pembrolizumab vs. pembrolizumab mais axitinib

Em relação a eventos adversos de grau 3 a 5, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pembrolizumab mais axitinib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 1,42; IC95% 0,89 a 2,28). Para esta comparação foi utilizado o modelo de efeito fixo.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

Lenvatinib mais pembrolizumab vs. pazopanib

Em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pazopanib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 0,64; IC95% 0,38 a 2,02). Para esta comparação foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios.

Lenvatinib mais pembrolizumab vs. sunitinib

Em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e sunitinib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 0,91; IC95% 0,47 a 1,77). Para esta comparação foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios.

Lenvatinib mais pembrolizumab vs. pembrolizumab mais axitinib

Em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pembrolizumab mais axitinib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 0,60; IC95% 0,32 a 1,96). Para esta comparação foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

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

Comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pazopanib

Na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pazopanib, observou-se benefício adicional de lenvatinib mais pembrolizumab em relação a sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta, e não se observou benefício adicional em termos de sobrevivência global, qualidade de vida, eventos adversos de grau 3 ou 4, eventos adversos graves, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Sobrevivência livre de progressão

Em relação à sobrevivência livre de progressão, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pazopanib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de riscos 0,38; IC_{95%} 0,21 a 0,67).

Assim, foi demonstrado benefício adicional de lenvatinib mais pembrolizumab em comparação com pazopanib em relação à sobrevivência livre de progressão.

Sobrevivência global

Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pazopanib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,78; IC_{95%} 0,58 a 1,06).

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de lenvatinib mais pembrolizumab em comparação com pazopanib em relação à sobrevivência global.

Taxa de resposta

Em relação à taxa de resposta global, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pazopanib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de chances 3,00; IC_{95%} 2,02 a 4,47).

Consequentemente, foi demonstrado benefício adicional de lenvatinib mais pembrolizumab em comparação com pazopanib em relação à taxa de resposta.

Eventos adversos de grau 3 ou 4

Em relação a eventos adversos de grau 3 a 5, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pazopanib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo pazopanib (razão de chances 1,81; IC95% 1,17 a 2,82).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de lenvatinib mais pembrolizumab em comparação com pazopanib em relação a eventos adversos de grau 3 ou 4.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

Em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pazopanib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 0,64; IC95% 0,38 a 2,02).

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de lenvatinib mais pembrolizumab em comparação com pazopanib em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos.

Outras medidas de resultado

Não foram reportados dados comparativos em relação a qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de lenvatinib mais pembrolizumab em comparação com pazopanib em relação a qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e sunitinib

Na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e sunitinib, observou-se benefício adicional de lenvatinib mais pembrolizumab em relação a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta, e não se observou benefício adicional em termos de qualidade de vida, eventos adversos de grau 3 ou 4, eventos adversos graves, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Sobrevivência livre de progressão

Em relação à sobrevivência livre de progressão, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e sunitinib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de riscos 0,39; IC95% 0,25 a 0,61).

Assim, foi demonstrado benefício adicional de lenvatinib mais pembrolizumab em comparação com sunitinib em relação à sobrevivência livre de progressão.

Sobrevivência global

Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e sunitinib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de riscos 0,72; IC95% 0,56 a 0,94).

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de lenvatinib mais pembrolizumab em comparação com sunitinib em relação à sobrevivência global.

Taxa de resposta

Em relação à taxa de resposta global, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e sunitinib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de chances 4,34; IC95% 3,18 a 5,97).

Consequentemente, foi demonstrado benefício adicional de lenvatinib mais pembrolizumab em comparação com sunitinib em relação à taxa de resposta.

Eventos adversos de grau 3 ou 4

Em relação eventos adversos de grau 3 a 5, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e sunitinib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo sunitinib (razão de chances 1,84; IC95% 1,29 a 2,65).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de lenvatinib mais pembrolizumab em comparação com sunitinib em relação a eventos adversos de grau 3 ou 4.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

Em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e sunitinib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 0,91; IC95% 0,47 a 1,77).

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de lenvatinib mais pembrolizumab em comparação com sunitinib em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos.

Outras medidas de resultado

Não foram reportados dados comparativos em relação a qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de lenvatinib mais pembrolizumab em comparação com sunitinib em relação a qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pembrolizumab mais axitinib

Na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pembrolizumab mais axitinib, observou-se benefício adicional de lenvatinib mais pembrolizumab em relação a taxa de resposta, e não se observou benefício adicional em termos de sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, qualidade de vida, eventos adversos de grau 3 ou 4, eventos adversos graves, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Sobrevivência livre de progressão

Em relação à sobrevivência livre de progressão, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pembrolizumab mais axitinib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,57; IC95% 0,31 a 1,08).

Assim, foi demonstrado benefício adicional de lenvatinib mais pembrolizumab em comparação com pembrolizumab mais axitinib em relação à sobrevivência livre de progressão.

Sobrevivência global

Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pembrolizumab mais axitinib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,99; IC95% 0,71 a 1,37).

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de lenvatinib mais pembrolizumab em comparação com pembrolizumab mais axitinib em relação à sobrevivência global.

Taxa de resposta

Em relação à taxa de resposta global, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pembrolizumab mais axitinib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de chances 1,86; IC95% 1,23 a 2,84).

Consequentemente, foi demonstrado benefício adicional de lenvatinib mais pembrolizumab em comparação com pembrolizumab mais axitinib em relação à taxa de resposta.

Eventos adversos de grau 3 ou 4

Em relação a eventos adversos de grau 3 a 5, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pembrolizumab mais axitinib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 1,42; IC95% 0,89 a 2,28).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de lenvatinib mais pembrolizumab em comparação com pembrolizumab mais axitinib em relação a eventos adversos de grau 3 ou 4.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

Em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pembrolizumab mais axitinib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 0,60; IC95% 0,32 a 1,96).

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de lenvatinib mais pembrolizumab em comparação com pembrolizumab mais axitinib em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos.

Outras medidas de resultado

Não foram reportados dados comparativos em relação a qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de lenvatinib mais pembrolizumab em comparação com pembrolizumab mais axitinib em relação a qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

7. Qualidade da evidência submetida

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

Inicialmente, foi avaliado o risco de viés de cada um dos estudos incluídos na rede de evidência (Tabela 6). Para todos os estudos o risco de viés foi considerado baixo.

A avaliação da qualidade da evidência baseada numa meta-análise em rede, pela sua complexidade, requer métodos específicos de avaliação, que têm em conta o facto de as estimativas para cada par de intervenções poderem ser baseadas em evidência direta e indireta e a complexidade da estrutura da rede.

O método de análise de limiares (Threshold analysis) têm em consideração a natureza mista (direta e indireta) da evidência e incorpora a influência de cada estudo na estimativa final. A qualidade de cada estudo não está diretamente relacionada com a sua contribuição para o resultado final. Por exemplo, um estudo de alta qualidade pode ter pouca influência nas estimativas finais da meta-análise em rede ou vice-versa.

A análise de limiares quantifica até que ponto a evidência poderia ser alterada (por exemplo, devido a ajustamentos de viés ou variação amostral) sem alterar a recomendação, e identifica qual a nova recomendação caso a evidência saia fora dos limiares calculados. Destaca-se, em seguida, o impacto da análise de limiares:

1. a análise de limiares deve ser efetuada para cada estudo incluído na meta-análise, e para cada efeito relativo calculado pela meta-análise;
2. a análise de limiares é implementada no software R (nmathresh) e pode ser usada para avaliar análises frequentistas ou Bayesianas;
3. o resultado da meta-análise em rede é considerado robusto se for considerado improvável que a evidência possa sair dos limiares calculados; caso contrário, o resultado é sensível a prováveis alterações na evidência;

4. no caso de haver estudos identificados como suscetíveis de alterar as recomendações da meta-análise em rede, estes devem ser inspecionados em detalhe para determinar a plausibilidade de alterações ao seu efeito estimado para além dos limiares calculados, tendo em conta o risco de viés e relevância do estudo para a população em avaliação;
5. Os limiares calculados para comparações devem ser inspecionados em detalhe para determinar a plausibilidade de alterações destes efeitos para além dos limiares calculados, tendo em conta a qualidade dos estudos que compõem a rede.

A análise da certeza da evidência usando esta metodologia é da responsabilidade do TAIM que, no processo submetido, não inclui esta análise.

Tabela 6: Risco de viés

Estudo	Risco de viés					
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
CLEAR	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim
KEYNOTE 426	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim
COMPARZ	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Sim

Nota: 'sim' significa ausência de problema nessa dimensão
 * Estudos com desenho aberto

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Avaliou-se o benefício adicional de lenvatinib “em associação com pembrolizumab para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com carcinoma das células renais avançado”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de lenvatinib mais pembrolizumab numa única população (doentes adultos com carcinoma das células renais avançado, não previamente tratados), em que a intervenção era lenvatinib mais pembrolizumab, e os comparadores eram pazopanib, sunitinib, e pembrolizumab mais axitinib.

Para suportar o benefício adicional na população de interesse o TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura para identificar estudos aleatorizados que avaliassem a eficácia e segurança de tratamentos de primeira linha do carcinoma de células renais avançado. O TAIM submeteu também uma meta-análise em rede² comparando lenvatinib em associação com pembrolizumab com um conjunto de comparadores, dos quais três eram comparadores de interesse: sunitinib, pazopanib, e pembrolizumab mais axitinib.

A revisão sistemática da literatura identificou 3.292 citações, das quais 416 foram avaliadas pelo texto completo. Após revisão, 34 estudos eram potencialmente elegíveis para a meta-análise em rede, tendo 24 estudos sido incluídos na rede de evidência. Ou seja, 10 estudos foram excluídos, 2 estudos por não incluírem os comparadores de interesse, 2 estudos por não serem estudos aleatorizados, 3 estudo por não incluírem um comparador comum para a rede, e 3 estudos por não ser clara a histologia. Assim, 24 estudos eram potencialmente elegíveis para a meta-análise em rede, dos quais 3 estudos permitiam a comparação de lenvatinib mais pembrolizumab com sunitinib, pazopanib, e pembrolizumab mais axitinib: estudos CLEAR, KEYNOTE 426, e COMPARZ.

Todos os 3 estudos eram estudos aleatorizados. O método de aleatorização foi descrito em todos os estudos, e foi considerado adequado. Nos 3 estudos era claro que a alocação aos braços de tratamento foi oculta. Os três estudos foram conduzidos em regime aberto, mas todos eles implementaram medidas de mitigação do risco de viés, com revisão centralizada de progressão de doença, com ocultação dos braços a que os doentes estavam alocados.

A meta-análise em rede foi realizada segundo uma abordagem Bayesiana, com base numa simulação de Monte Carlo via Cadeias de Markov, e seguiu as recomendações estabelecidas nos Documentos de Suporte Técnico do NICE. Em geral foi selecionado o modelo de efeito fixo (FE) por a maior parte das comparações de pares incluir apenas um estudo. Contudo, no caso em que a comparações de pares incluíram mais do que um estudo, foi selecionado o modelo de efeitos aleatórios (RE) sempre que se cumpriu uma das seguintes condições: diferença no critério de informação de desviância (DIC) entre os 2 modelos superior a 3 a 5 (foi selecionado o modelo de efeitos aleatórios se apresentava a menor DIC); marcada heterogeneidade entre os pares de estudos na rede

(I₂>50%); inconsistência estatisticamente significativa entre a evidência direta e a evidência indireta. Estes critérios são considerados adequados.

As características demográficas e clínicas das populações incluídas nos três estudos foram, em geral, semelhantes, mas diferiram em relação ao estadio da doença: no estudo KEYNOTE 426 todos os doentes estavam em estadio IV; no estudo CLEAR, 15,1% dos doentes no braço lenvatinib mais everolimus, 18,6% dos doentes no braço lenvatinib mais pembrolizumab, e 15,7% dos doentes no braço sunitinib estavam em estadio I ou II; e no estudo COMPARZ não existe informação sobre o estadio da doença. No braço lenvatinib mais pembrolizumab do estudo CLEAR, 16,9% dos doentes estavam em estadio III. Este facto foi considerado relevante, uma vez que na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pembrolizumab mais axitinib pode ter influenciado os resultados a favor de lenvatinib mais pembrolizumab.

Na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pazopanib, observou-se benefício adicional de lenvatinib mais pembrolizumab em relação a sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta, e não se observou benefício adicional em termos de sobrevivência global, qualidade de vida, eventos adversos de grau 3 ou 4, eventos adversos graves, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento. Em relação à sobrevivência livre de progressão, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pazopanib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de riscos 0,38; IC_{95%} 0,21 a 0,67). Em termos de sobrevivência global, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pazopanib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,78; IC_{95%} 0,58 a 1,06). Não foram reportados dados comparativos em relação a qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e sunitinib, observou-se benefício adicional de lenvatinib mais pembrolizumab em relação a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta, e não se observou benefício adicional em termos de qualidade de vida, eventos adversos de grau 3 ou 4, eventos adversos graves, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento. Em relação à sobrevivência livre de progressão, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e sunitinib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de riscos 0,39; IC_{95%} 0,25 a 0,61). Em termos de sobrevivência global, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e sunitinib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de riscos 0,72; IC_{95%} 0,56 a 0,94). Também aqui, não foram reportados dados comparativos em relação a qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pembrolizumab mais axitinib, observou-se benefício adicional de lenvatinib mais pembrolizumab em relação a taxa de resposta, e não se observou benefício adicional em termos de sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, qualidade de vida, eventos adversos de grau 3 ou 4, eventos adversos graves, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento. Em relação à sobrevivência livre de progressão, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pembrolizumab mais axitinib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,57; IC95% 0,31 a 1,08). Em termos de sobrevivência global, e na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pembrolizumab mais axitinib, também não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,99; IC95% 0,71 a 1,37). Não foram reportados dados comparativos em relação a qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Conclusões

Avaliou-se o benefício adicional de lenvatinib “em associação com pembrolizumab para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com carcinoma das células renais avançado”.

Concluiu-se que existe indicação de benefício adicional de lenvatinib mais pembrolizumab em relação a sunitinib e pazopanib. A Comissão concluiu ainda que não foi demonstrado benefício adicional de lenvatinib mais pembrolizumab em relação a pembrolizumab mais axitinib; contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico deste tratamento, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

Numa meta-análise em rede, que incluiu três estudos com doentes adultos com carcinoma de células renais, avançado, tratados em primeira linha, lenvatinib mais pembrolizumab mostrou benefício adicional em comparação com sunitinib, em relação a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta; mostrou benefício adicional em comparação com pazopanib em relação a sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta; e não mostrou benefício adicional em comparação com pembrolizumab mais axitinib em relação a nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação.

Na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pazopanib, em relação à sobrevivência livre de progressão, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de riscos 0,38; IC95% 0,21 a 0,67); em termos de sobrevivência global, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,78; IC95% 0,58 a 1,06).

Na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e sunitinib, em relação à sobrevivência livre de progressão, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de riscos 0,39; IC95% 0,25 a 0,61); em termos de sobrevivência global, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de riscos 0,72; IC95% 0,56 a 0,94).

Na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pembrolizumab mais axitinib, em relação à sobrevivência livre de progressão, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,57; IC95% 0,31 a 1,08); em termos de sobrevivência global, também não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,99; IC95% 0,71 a 1,37).

Não foram reportados dados comparativos em relação a qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o benefício adicional de lenvatinib *“em associação com pembrolizumab para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com carcinoma das células renais avançado”*.

Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável de lenvatinib mais pembrolizumab em relação a sunitinib e pazopanib. A Comissão concluiu ainda que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de lenvatinib mais pembrolizumab em relação a pembrolizumab mais axitinib; contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico deste tratamento, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

Numa meta-análise em rede, que incluiu três estudos com doentes adultos com carcinoma de células renais, avançado, tratados em primeira linha, lenvatinib mais pembrolizumab mostrou benefício adicional em comparação com sunitinib, em relação a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta; mostrou benefício adicional em comparação com pazopanib em relação a sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta; e não mostrou benefício adicional em comparação com pembrolizumab mais axitinib em relação a nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação.

Na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pazopanib, em relação à sobrevivência livre de progressão, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de riscos 0,38; IC95% 0,21 a 0,67); em termos de sobrevivência global, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,78; IC95% 0,58 a 1,06).

Na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e sunitinib, em relação à sobrevivência livre de progressão, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de riscos 0,39; IC95% 0,25 a 0,61); em termos de sobrevivência global, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo lenvatinib mais pembrolizumab (razão de riscos 0,72; IC95% 0,56 a 0,94).

Na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab e pembrolizumab mais axitinib, em relação à sobrevivência livre de progressão, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,57; IC95% 0,31 a 1,08); em termos de sobrevivência global, também não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,99; IC95% 0,71 a 1,37).

Não foram reportados dados comparativos em relação a qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Na comparação entre lenvatinib mais pembrolizumab (estudo CLEAR) e comparadores, a magnitude do efeito do tratamento não foi quantificado, por o estudo CLEAR ter sido interrompido precocemente por benefício e os resultados poderem estar sobrestimados.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Nome Comercial (DCI) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

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, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar pelo Estado no preço do medicamento, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS no preço do medicamento, 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

Torres S, Basílio N. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Lenvatinib). INFARMED IP. 17 de setembro de 2023

Clinical Study Report. E7080-G000-307 (KEYNOTE 581). A multicenter, open-label, randomized, phase 3 trial to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with everolimus or pembrolizumab versus sunitinib alone in first-line treatment of subjects with advanced renal cell carcinoma (CLEAR)

Rini BI et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma (KEYNOTE-426). N Engl J Med 2019; 380: 1116-1126

Motzer RJ et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma (COMPARZ). N Engl J Med 2013; 369: 722-731

Evidera / PPD. First-line advanced renal cell carcinoma: network meta-analysis. Technical Report (Global results). Version 3.4. 24 September 2021