

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

LENVIMA (LENVATINIB)

Em associação com pembrolizumab no tratamento do carcinoma do endométrio (CE) avançado ou recorrente em adultos, com progressão da doença durante ou no seguimento de tratamento prévio com terapêutica contendo platina em qualquer contexto e que não sejam candidatos a cirurgia curativa ou radioterapia.

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

12/09/2024

Lenvima (Lenvatinib)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 06/09/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Lenvatinib

Nome do medicamento: Lenvima

Apresentações:

- 30 cápsulas, doseadas a 4 mg, n.º registo 5654751;
- 30 cápsulas, doseadas a 10 mg, n.º registo 5654796.

Titular da AIM: Eisai GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: LENVIMA em associação com pembrolizumab é indicado para o tratamento do carcinoma do endométrio (CE) avançado ou recorrente em adultos, com progressão da doença durante ou no seguimento de tratamento prévio com terapêutica contendo platina em qualquer contexto e que não sejam candidatos a cirurgia curativa ou radioterapia.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Lenvima (Lenvatinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para *Tratamento do carcinoma do endométrio (CE) avançado ou recorrente em adultos, com progressão da doença durante ou no seguimento de tratamento prévio com terapêutica contendo platina em qualquer contexto e que não sejam candidatos a cirurgia curativa ou radioterapia.*

Face ao comparador quimioterapia à escolha do investigador (paclitaxel ou doxorubicina) o medicamento lenvatinib em combinação com pembrolizumab apresenta valor terapêutico acrescentado maior.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Lenvima (Lenvatinib), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução do preço.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O carcinoma do endométrio é a neoplasia maligna ginecológica mais frequente em Portugal e representa a quinta neoplasia mais comum no sexo feminino. Segundo os dados do GLOBOCAN, em 2020, o cancro do endométrio representou 4,6% dos tumores malignos diagnosticados em mulheres em Portugal, com uma incidência de 1,238 novos casos e uma mortalidade de 361 casos. A prevalência a 5 anos é de 4,563 casos (84.93 casos por 100,000 habitantes).

Os fatores de risco para carcinoma do endométrio incluem níveis elevados de estrogénio (causados por obesidade, diabetes, dieta rica em lípidos...), menarca precoce, nuliparidade, menopausa em idade tardia, síndrome de Lynch, idade superior a 55 anos e terapêutica com tamoxifeno. Assim a incidência de cancro do endométrio tem vindo a aumentar, devido sobretudo ao aumento da esperança de vida e obesidade.

A maioria dos casos de carcinoma do endométrio têm bom prognóstico, pois são diagnosticados em estadio inicial, com doença confinada ao útero. Hemorragia vaginal irregular, sobretudo em mulheres pós-menopausa, é um sintoma precoce da doença que leva ao diagnóstico em estadios ainda tratáveis. No entanto, a doença regional e doença à distância correspondem, respetivamente, a 21% e 8% dos casos, e a taxa de mortalidade para o carcinoma do endométrio tem aumentado mais rapidamente que a incidência.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O lenvatinib é um inibidor de multikinases que demonstrou ter principalmente propriedades antiangiogénicas *in vitro* e *in vivo*, e observou-se também uma inibição direta do crescimento tumoral em modelos *in vitro*. O lenvatinib é um inibidor do recetor da tirosina cinase (RTK) que inibe seletivamente as atividades de cinase dos recetores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) e VEGFR3 (FLT4), para além de outros RTKs relacionados com as vias proangiogénica e oncogénica incluindo os recetores do fator de crescimento dos fibroblastos (FGF) FGFR1, 2, 3, e 4, o recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) PDGFR α , KIT e RET. Adicionalmente, apresentou atividade antiproliferativa direta e seletiva sobre as linhagens hepatocelulares dependentes da sinalização FGFR ativada, o que é atribuído à inibição da sinalização FGFR pelo lenvatinib. Em modelos de tumores murinos singénicos, o lenvatinib diminuiu os macrófagos associados ao tumor, aumentou as células T citotóxicas ativadas, e demonstrou maior atividade antitumoral em associação com um anticorpo monoclonal anti-PD-1 em comparação com qualquer um dos tratamentos isolados. KEYTRUDA é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao recetor de morte celular programada1 (PD1) e bloqueia a sua interação com os ligandos PD-L1 e PD-L2. O recetor PD-1 é um regulador negativo da atividade dos linfócitos-T que se demonstrou estar envolvido no controlo da resposta imunitária dos linfócitos T. KEYTRUDA potencia a resposta dos linfócitos-T, incluindo a resposta antitumoral, através do bloqueio da ligação do PD-1 ao PD-L1 e PD-L2, que são expressos em células apresentadoras do antígeno e podem ser expressas por tumores ou outras células no microambiente tumoral. A dose recomendada de LENVIMA é de 20 mg por via oral uma vez por dia, em associação com pembrolizumab 200 mg de 3 em 3 semanas, ou 400 mg de 6 em 6 semanas, administrado por perfusão intravenosa durante 30 minutos, até toxicidade inaceitável ou progressão da doença.

A primeira abordagem de tratamento no cancro do endométrio é normalmente cirúrgica e consiste na remoção do útero, trompas de Falópio e ovários, podendo também incluir linfadenectomia pélvica ou lomboaórtica. O tratamento adjuvante pode incluir radioterapia e/ou quimioterapia (baseada em platina), em função do estágio e do grupo de risco. Nas doentes com carcinoma do endométrio avançado ou recidivado, a cirurgia pode estar indicada se for expectável uma citorredução óptima ou com intenção paliativa.

A primeira linha de quimioterapia recomendada no carcinoma do endométrio é, tipicamente, o duplete carboplatina-paclitaxel. Em segunda linha, o tratamento com carboplatina pode ser re-introduzido, se o intervalo livre de doença o permitir. Outras opções incluem monoterapia com paclitaxel ou antraciclina (doxorubicina, doxorubicina lipossômica peguilada). A hormonoterapia (progestagênios, tamoxifeno, inibidores da aromatase ou fulvestrant) é também uma opção terapêutica, sobretudo em doentes com tumores de baixo grau e com recetores hormonais positivos. Em doentes sem indicação para tratamento anti-neoplásico, são instituídos melhores cuidados de suporte.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de lenvatinib em associação com pembrolizumab para *“o tratamento do carcinoma do endométrio (CE) avançado ou recorrente em adultos, com progressão da doença durante ou no seguimento de tratamento prévio com terapêutica contendo platina em qualquer contexto e que não sejam candidatos a cirurgia curativa ou radioterapia”*.

A Tabela 1 mostra as populações e os comparadores selecionados para avaliação de lenvatinib em combinação com pembrolizumab.

Tabela 1: População e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes com carcinoma do endométrio avançado, metastático ou recorrente, cuja doença tenha progredido durante ou na sequência de (pelo menos) uma linha terapêutica contendo platina, e que não sejam candidatos a cirurgia com intenção curativa ou radioterapia.	Lenvatinib + pembrolizumab	– Paclitaxel – Doxorubicina ou doxorubicina lipossômica peguilada

Termos de comparação

Tabela 2: *Termos de comparação*

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A dose recomendada de lenvatinib é de 20 mg por via oral uma vez por dia, em associação com pembrolizumab 200 mg de 3 em 3 semanas, ou 400 mg de 6 em 6 semanas, administrado por perfusão intravenosa durante 30 minutos, até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. No caso de ajustes de dose, as possibilidades são: 14 mg por via oral, uma vez por dia (uma cápsula de 10 mg + uma cápsula de 4 mg); 10 mg por via oral, uma vez por dia (uma cápsula de 10 mg); 8 mg por via oral, uma vez por dia (duas cápsulas de 4 mg).
	Medicamento comparador	Paclitaxel, na dose de 80 mg/m ² , de 3 em 3 semanas IV Doxorrubicina, na dose de 60 mg/m ² IV, de 3 em 3 semanas IV Doxorrubicina lipossômica, dose de 60 mg/m ² , a intervalos de 4 semanas IV
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Administração em hospital de dia exigindo deslocação à instituição hospitalar e exige a administração de corticosteroides e/ou anti-eméticos de acordo com protocolo.
	Medicamento comparador	Administração em hospital de dia exigindo deslocação à instituição hospitalar e exige a administração de corticosteroides e/ou anti-eméticos de acordo com protocolo.

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

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

Tabela 3: *Medidas de resultado* e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Sobrevivência global	9	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de Resposta	6	Importante
Duração da resposta	5	Importante
Qualidade de vida	9	Crítico
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos grau 3 ou 4	8	Crítico
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu um único estudo (309 – KEYNOTE - 775)²⁻³.

O estudo KEYNOTE-775, foi um estudo aleatorizado, aberto, de fase 3, que teve lugar em 174 centros de 21 países (Portugal não participou), que incluiu 827 doentes adultos com cancro do endométrio avançado previamente tratados com quimioterapia à base de platina, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem lenvatinib na dose de 20 mg por dia por via oral em combinação com pembrolizumab na dose 200 mg cada 3 semanas por via endovenosa (n= 411), ou quimioterapia à

escolha do investigador (doxorrubicina na dose de 60 mg por metro quadrado de superfície corporal cada 3 semanas por via endovenosa ou paclitaxel na dose de 80 mg por metro quadrado de superfície corporal semanalmente – ciclo de 3 semanas e uma semana de intervalo) [n= 416], e avaliou a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão.

Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação.

Descrição dos estudos avaliados

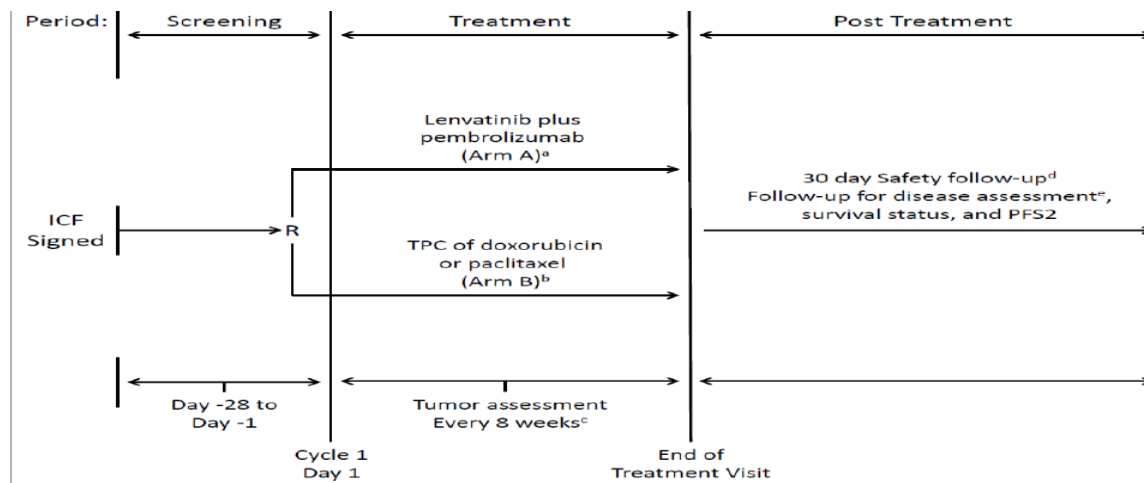
Estudo 309 – KEYNOTE-775²⁻³

Desenho de estudo

O estudo 309 – KEYNOTE-775, foi um estudo aleatorizado, aberto, de fase 3, que teve lugar em 174 centros de 21 países (Portugal não participou), que incluiu 827 doentes adultos com cancro do endométrio avançado previamente tratados com quimioterapia à base de platina, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem lenvatinib na dose de 20 mg por dia por via oral em combinação com pembrolizumab na dose 200 mg cada 3 semanas por via endovenosa (n= 411), ou quimioterapia à escolha do investigador (doxorrubicina na dose de 60 mg por metro quadrado de superfície corporal cada 3 semanas por via endovenosa ou paclitaxel na dose de 80 mg por metro quadrado de superfície corporal semanalmente – ciclo de 3 semanas e uma semana de intervalo) [n= 416], e avaliou a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão.

O estudo incluiu três fases: fase de seleção (*screening*) com 28 dias de duração, fase de tratamento, e fase de seguimento. Os doentes continuaram a receber tratamento até à progressão da doença, aparecimento de toxicidade inaceitável, ou retirada de consentimento.

O desenho do estudo 309 – KEYNOTE-775 está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo 309 – KEYNOTE-775*

Fonte: Extraído de referência 2

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos, com cancro do endométrio avançado, recorrente, ou metastático, de qualquer subtipo histológico (com exceção do carcinosarcoma e sarcoma), com progressão da doença após quimioterapia à base de platina. Os doentes podiam ter recebido duas linhas prévias de quimioterapia à base de platina, se uma dessas linhas tivesse sido dada no contexto adjuvante ou neoadjuvante. Os doentes que progrediram menos de 1 ano após o tratamento adjuvante ou neoadjuvante com platina podiam ser incluídos de imediato. Os doentes que progrediram após 1 ano ou mais após tratamento adjuvante ou neoadjuvante com platina tinham de receber um tratamento citotóxico sistémico adicional antes da inclusão no estudo.

Para serem incluídos os doentes não podiam ter recebido previamente regimes anti PD-1 ou a fatores de crescimento endotelial vascular, ter pelo menos uma lesão mensurável pelo RECIST 1.1, terem um fragmento de biópsia para determinação do estado MMR (reparação de incompatibilidade – *mismatch repair*), e um estado funcional ECOG de 0 ou 1, e apresentarem função hematológica, renal, e hepática adequadas. Não foi feita qualquer restrição em relação a terem ou não recebido terapêutica hormonal prévia.

Foram excluídas as doentes com carcinosarcoma, leiomiomas endometrial e sarcoma do estroma endometrial, com metástases do sistema nervoso central (a menos que previamente tratadas

localmente, sem receber corticoides há pelo menos 4 semanas e com sintomas e sinais de metástases cerebrais estáveis nas últimas 4 semanas).

Foram ainda excluídas as doentes que receberam mais de um regime sistémico para doença avançada, recorrente, ou metastática, previamente tratadas com um regime anti-VEGF, anti-PD-1, anti-PD-L1, ou anti-PD-L2.

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados, na proporção de 1:1, para receberem lenvatinib em combinação com pembrolizumab ou quimioterapia à escolha do investigador, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O estudo teve um desenho aberto, sem ocultação a doentes, investigadores/restante pessoal de estudo, ou promotor. A aleatorização foi estratificada por estado MMR (proficiente vs deficiente), estado funcional ECOG (0 vs 1), região geográfica (região 1 [Europa, EUA, Canadá, Austrália, Nova Zelândia, e Israel] vs resto do mundo), e história prévia de radiação pélvica (sim vs não).

Procedimentos

As doentes receberam lenvatinib na dose de 20 mg por dia por via oral em combinação com pembrolizumab na dose 200 mg cada 3 semanas por via endovenosa em perfusão de 30 minutos, ou quimioterapia à escolha do investigador (doxorrubicina na dose de 60 mg por metro quadrado de superfície corporal cada 3 semanas por via endovenosa ao longo de uma hora ou paclitaxel na dose de 80 mg por metro quadrado de superfície corporal semanalmente – ciclo de 3 semanas e uma semana de intervalo, em perfusão endovenosa de uma hora).

Medidas de resultado

O estudo teve duas medidas de resultado primárias: sobrevivência global, definida como o tempo desde a aleatorização até à data da morte por qualquer causa, e sobrevivência livre de progressão avaliada por revisão central independente. A sobrevivência livre de progressão foi definida pelo tempo desde a aleatorização até à data da primeira progressão tumoral documentada ou morte de qualquer causa.

As medidas de resultado secundárias foram a taxa de resposta objetiva avaliada por revisão central independente, e qualidade de vida avaliada pelo estado de saúde global e QLQ-C30.

Análise estatística

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção-de-tratar.

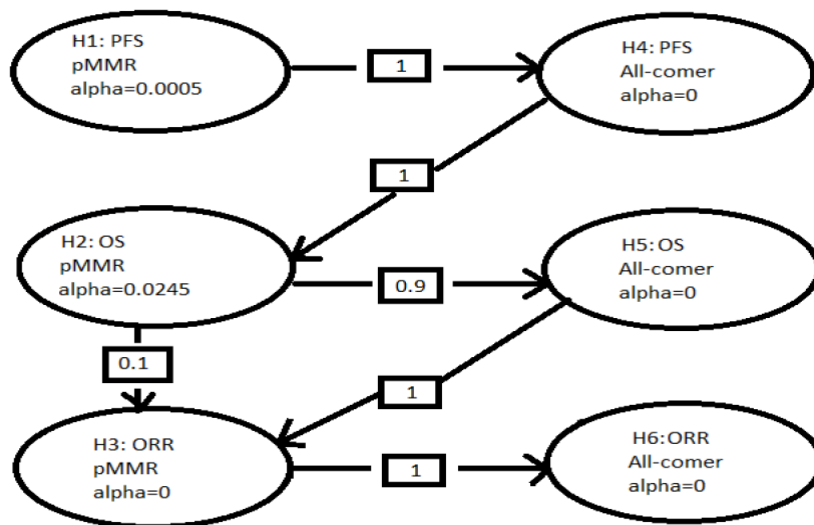
O estudo foi desenhado para mostrar superioridade de lenvatinib em combinação com pembrolizumab em relação ao comparador, nas medidas de resultado primárias.

Estimou-se que seria necessário incluir 780 doentes (660 pMMR e 120 dMMR), com 330 pMMR e 60 dMMR em cada grupo, e 363 mortes na análise interina e 518 mortes na análise final, na população pMMR, para detetar uma razão de riscos na sobrevivência global de 0,75 na população ITT, com um poder de 90%, a um nível de significância de 0,0245 (unilateral). Estimou-se que seriam necessários 524 eventos PFS para o estudo ter um poder de 99% para detetar uma razão de riscos de sobrevivência livre de progressão de 0,55. Estava planeado fazer uma análise interina quando tivessem ocorrido 364 mortes na população pMMR. A análise final PFS teve lugar na data da análise interina de sobrevivência global. Estimou-se que existiriam 524 eventos PFS à data da análise interina.

O estudo foi controlado para multiplicidade: inicialmente alocou-se um alfa de 0,0005 (unilateral) para testar a sobrevivência livre de progressão na população pMMR e um alfa de 0,0245 (unilateral) para testar a sobrevivência global na população pMMR. Se a hipótese nula para a PFS fosse rejeitada, o alfa de 0,0005 seria passado para testar a PFS na população ITT. Se a hipótese nula para a PFS na população ITT fosse rejeitada o alfa de 0,0005 seria passado para testar a sobrevivência global na população pMMR e, conseqüentemente, a sobrevivência global na população pMMR seria testada a um alfa de 0,0245. Estes dados são apresentados na Figura 2.

Os limiares atuais foram calculados usando o número de eventos sobrevivência global observados na análise interina e análise final de sobrevivência global usando a função de consumo de alfa de Lan-DeMets com os limiares de *O'Brien-Fleming*. O estudo era considerado positivo se o teste da sobrevivência livre de progressão ou da sobrevivência global tivesse significado estatístico na população pMMR ou na população ITT.

Figura 2: Ajustamento para multiplicidade



Fonte: Extraído de referência 2

Resultados

O estudo teve início a 11 de junho 2018, sendo a data de corte de 26 de outubro de 2020, que corresponde à data de avaliação final da sobrevivência livre de progressão, e à data de análise interina de sobrevivência global. O tempo mediano de seguimento era de 12,2 meses no grupo lenvatinib, e de 10,7 meses no grupo quimioterapia, quando tinham ocorrido 567 eventos sobrevivência livre de progressão (281 eventos no grupo lenvatinib e 286 eventos no grupo quimioterapia), e 433 eventos sobrevivência global (188 eventos no grupo lenvatinib e 245 eventos no grupo quimioterapia).

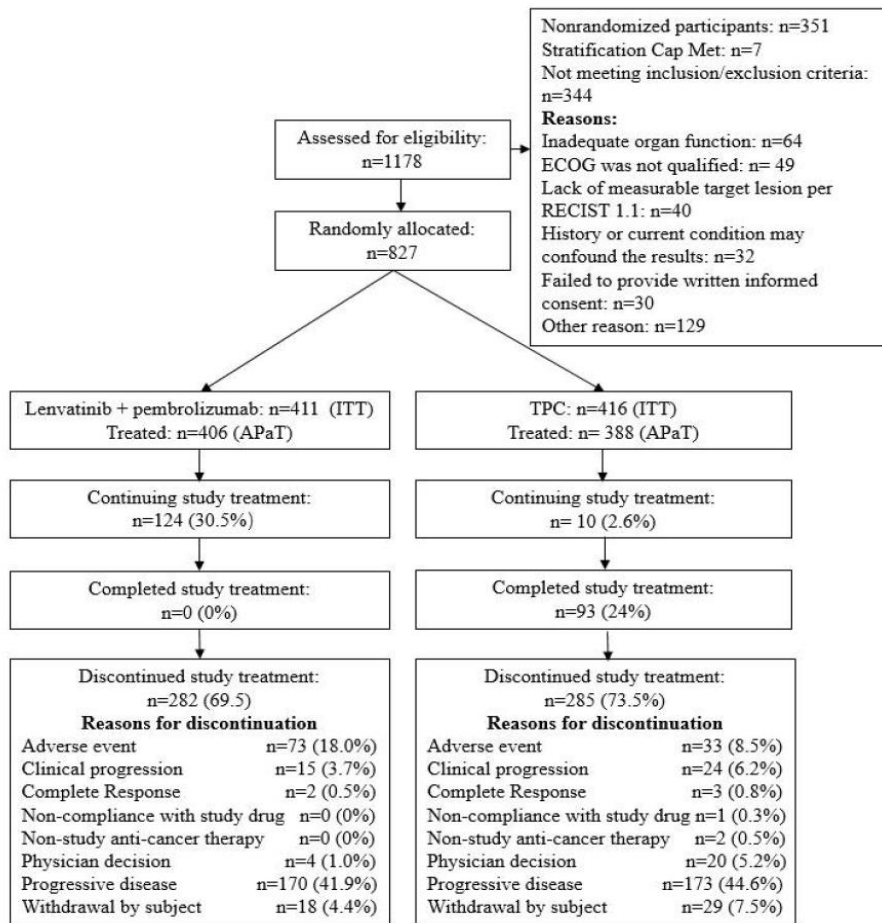
Fluxo de doentes

O estudo 309 – KEYNOTE-775 incluiu 827 doentes com cancro do endométrio avançado previamente tratado, dos quais 411 alocados a lenvatinib mais pembrolizumab, e 416 alocados a quimioterapia. Quatro doentes (1,2%) no grupo lenvatinib, e 28 doentes (6,7%) no grupo quimioterapia não receberam o tratamento de estudo. Na altura do corte, 282 doentes (68,6%) no grupo lenvatinib, e 285 doentes (68,5%) no grupo quimioterapia tinham descontinuado o tratamento. Os principais motivos da descontinuação de tratamento, nos grupos lenvatinib e quimioterapia foram, respetivamente: progressão radiológica da doença 41,3% vs 41,6%; progressão clínica da doença 3,7% vs 5,8%; toxicidade 17,8% vs 7,9%; retirada do consentimento 4,4% vs 7,0%. Na data de corte, continuavam no

estudo 124/411 doentes (30,2%) no grupo lenvatinib (0% tinham completado tratamento), e 10/416 (2,4%) no grupo quimioterapia (93 doentes tinham completado tratamento).

Estes dados são apresentados na Tabela 4 e Figura 3.

Figura 3: Fluxo de doentes



Abbreviations: APaT=all participants as treated; ITT=intent to treat; ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumor.

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 4: Fluxo de doentes

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	411		416		827	
Status for Trial						
Discontinued	191	(46.5)	264	(63.5)	455	(55.0)
Death	184	(44.8)	236	(56.7)	420	(50.8)
Lost To Follow-Up	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.2)
Withdrawal By Subject	7	(1.7)	26	(6.3)	33	(4.0)
Participants Ongoing	220	(53.5)	152	(36.5)	372	(45.0)
Status for Study medication in Trial						
Started	406		388		794	
Completed	0	(0.0)	93	(24.0)	93	(11.7)
Discontinued	282	(69.5)	285	(73.5)	567	(71.4)
Adverse Event	73	(18.0)	33	(8.5)	106	(13.4)
Clinical Progression	15	(3.7)	24	(6.2)	39	(4.9)
Complete Response	2	(0.5)	3	(0.8)	5	(0.6)
Non-Compliance With Study Drug	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Non-Study Anti-Cancer Therapy	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.3)
Physician Decision	4	(1.0)	20	(5.2)	24	(3.0)
Progressive Disease	170	(41.9)	173	(44.6)	343	(43.2)
Withdrawal By Subject	18	(4.4)	29	(7.5)	47	(5.9)
Participants Ongoing	124	(30.5)	10	(2.6)	134	(16.9)
<p>If the overall count of participants is calculated and displayed within a section in the first row, then it is used as the denominator for the percentage calculation. Otherwise, participants in population is used as the denominator for the percentage calculation.</p> <p>Completed study medication: For Lenvatinib + Pembrolizumab, completed 35 infusions of pembrolizumab. For TPC of doxorubicin, received a lifetime maximum cumulative dose of doxorubicin or for TPC of paclitaxel, a maximum tolerable dose was reached per investigator.</p> <p>TPC = Treatment Physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel.</p> <p>Database Cutoff Date: 26OCT2020</p>						

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

A mediana de idade era 65 anos, eram de raça branca 61,3%, eram de raça negra 3,7%, e eram da região geográfica 1 57,3%, sem desequilíbrios entre braços de tratamento.

As características demográficas dos doentes encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5: Características demográficas dos doentes

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	411		416		827	
Sex						
Female	411	(100.0)	416	(100.0)	827	(100.0)
Age (Years)						
< 65	206	(50.1)	204	(49.0)	410	(49.6)
>= 65	205	(49.9)	212	(51.0)	417	(50.4)
Mean	63.2		63.8		63.5	
SD	9.1		9.2		9.1	
Median	64.0		65.0		65.0	
Range	30 to 82		35 to 86		30 to 86	
Race						
American Indian Or Alaska Native	4	(1.0)	7	(1.7)	11	(1.3)
Asian	85	(20.7)	92	(22.1)	177	(21.4)
Black Or African American	17	(4.1)	14	(3.4)	31	(3.7)
Multiple	7	(1.7)	13	(3.1)	20	(2.4)
American Indian Or Alaska Native Black Or African American	1	(0.2)	2	(0.5)	3	(0.4)
American Indian Or Alaska Native White	5	(1.2)	8	(1.9)	13	(1.6)
Black Or African American White	1	(0.2)	3	(0.7)	4	(0.5)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
White	261	(63.5)	246	(59.1)	507	(61.3)
Missing	36	(8.8)	44	(10.6)	80	(9.7)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	60	(14.6)	73	(17.5)	133	(16.1)
Not Hispanic Or Latino	308	(74.9)	287	(69.0)	595	(71.9)
Not Reported	34	(8.3)	46	(11.1)	80	(9.7)
Unknown	9	(2.2)	10	(2.4)	19	(2.3)
Age (Years) Group						
< 75	376	(91.5)	373	(89.7)	749	(90.6)
>= 75	35	(8.5)	43	(10.3)	78	(9.4)
Age (Years) at Initial Diagnosis						
< 65	253	(61.6)	255	(61.3)	508	(61.4)
>= 65	158	(38.4)	161	(38.7)	319	(38.6)
Age (Years) at Initial Diagnosis						
Participants with data	411		416		827	
Mean	61.3		61.5		61.4	
SD	9.1		9.3		9.2	
Median	62.4		62.1		62.3	
Range	30 to 81		27 to 84		27 to 84	
Region ^a						
Region 1	234	(56.9)	240	(57.7)	474	(57.3)
Region 2	177	(43.1)	176	(42.3)	353	(42.7)

Fonte: Extraído de referência 2

Do total, 84,3% apresentavam pMMR, apresentavam um estado funcional ECOG de 1 41,0%, história de irradiação pélvica 41,2%, sendo o tempo desde o diagnóstico de 2,7 anos. À data de diagnóstico

inicial apresentavam estadios FIGO IV, 6,4%, IVA 1,8%, e IVB 24,8%, tinham metástases cerebrais 0,5%. As características clínicas encontravam-se equilibradas entre grupos de tratamento.

Estes dados são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Características clínicas dos doentes

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Clear Cell Carcinoma	30	(7.3)	17	(4.1)	47	(5.7)
Endometrioid Carcinoma	83	(20.2)	103	(24.8)	186	(22.5)
Endometrioid Carcinoma With Squamous Differentiation	7	(1.7)	7	(1.7)	14	(1.7)
High Grade Endometrioid Carcinoma	94	(22.9)	90	(21.6)	184	(22.2)
High Grade Mucinous Carcinoma	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
High Grade Serous	65	(15.8)	65	(15.6)	130	(15.7)
Low Grade Endometrioid Carcinoma	59	(14.4)	54	(13.0)	113	(13.7)
Low Grade Mucinous Carcinoma	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Mixed	22	(5.4)	16	(3.8)	38	(4.6)
Neuroendocrine	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)
Serous Carcinoma	38	(9.2)	50	(12.0)	88	(10.6)
Unclassified	0	(0.0)	3	(0.7)	3	(0.4)
Undifferentiated Histology	4	(1.0)	3	(0.7)	7	(0.8)
Other	6	(1.5)	7	(1.7)	13	(1.6)
FIGO Stage at Initial Diagnosis						
I	10	(2.4)	11	(2.6)	21	(2.5)
IA	54	(13.1)	64	(15.4)	118	(14.3)
IB	47	(11.4)	64	(15.4)	111	(13.4)
II	32	(7.8)	26	(6.3)	58	(7.0)
III	5	(1.2)	8	(1.9)	13	(1.6)
IIIA	28	(6.8)	33	(7.9)	61	(7.4)
IIIB	11	(2.7)	11	(2.6)	22	(2.7)
IIIC	30	(7.3)	24	(5.8)	54	(6.5)
IIIC1	17	(4.1)	25	(6.0)	42	(5.1)
IIIC2	27	(6.6)	27	(6.5)	54	(6.5)
IV	27	(6.6)	26	(6.3)	53	(6.4)
IVA	7	(1.7)	8	(1.9)	15	(1.8)
IVB	116	(28.2)	89	(21.4)	205	(24.8)
Brain Metastasis ^c						
Yes	2	(0.5)	2	(0.5)	4	(0.5)
No	409	(99.5)	414	(99.5)	823	(99.5)
Bone Metastasis ^c						
Yes	39	(9.5)	33	(7.9)	72	(8.7)

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia

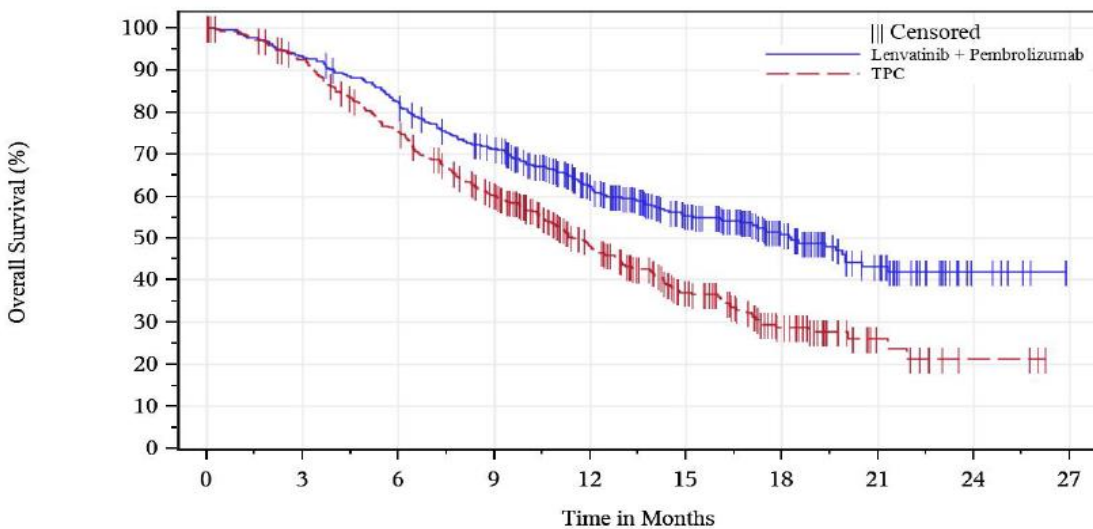
Sobrevivência global

Na população ITT, na análise interina, tinham ocorrido 433 eventos sobrevivência global (188 eventos no grupo lenvatinib e 245 eventos no grupo quimioterapia). O tempo mediano de sobrevivência global era de 18,3 meses (IC95% 15,2 a 20,5) no grupo lenvatinib, e de 11,4 meses (IC95% 10,5 a 12,9) no grupo quimioterapia, uma diferença de 7 meses (razão de riscos 0,62; IC95% 0,51 a 0,75; p< 0,001), tendo atingido o limiar de significância estatística (0,049).

Na população pMMR, na análise interina, o tempo mediano de sobrevivência global era de 17,4 meses (IC95% 14,2 a 19,9) no grupo lenvatinib, e de 12,0 meses (IC95% 10,8 a 13,3) no grupo quimioterapia, uma diferença de 5 meses (razão de riscos 0,68; IC95% 0,56 a 0,84; p< 0,001).

Estes dados são apresentados na Figura 4.

Figura 4: sobrevivência global



n at risk

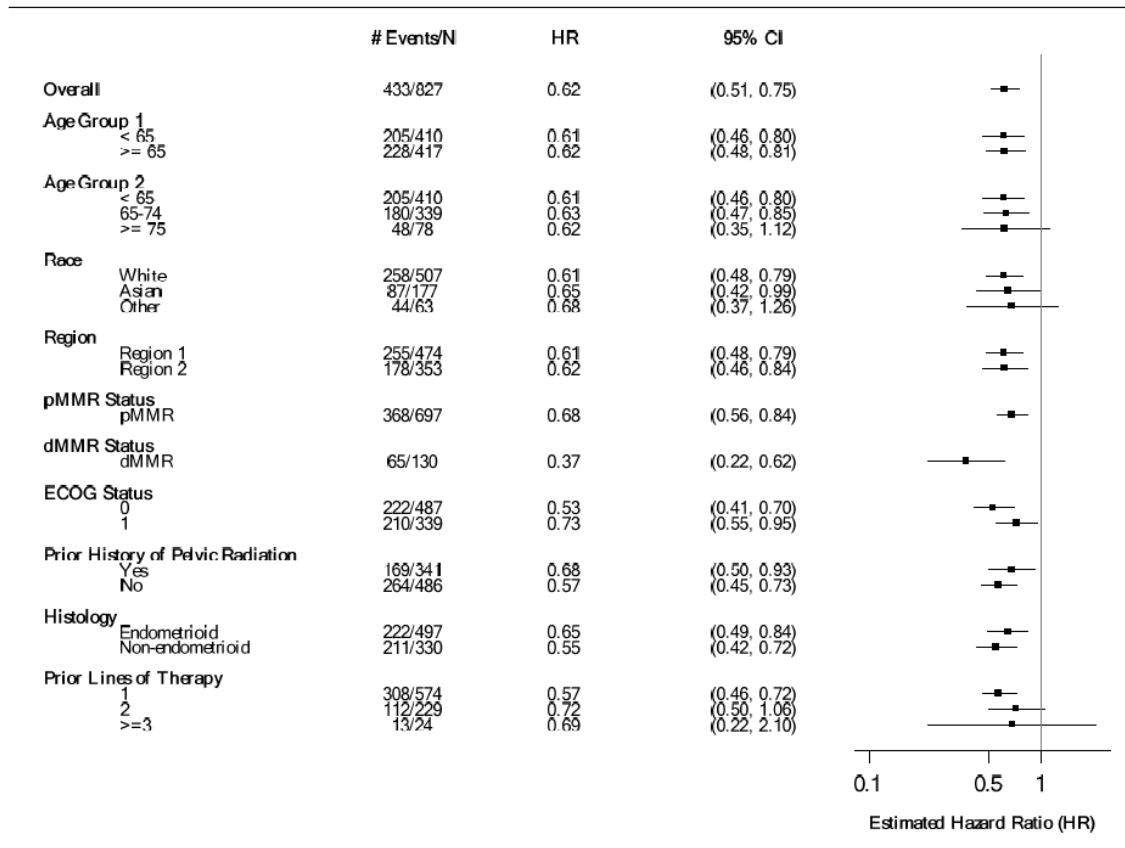
Lenvatinib + Pembrolizumab	411	383	337	282	198	136	81	40	7	0
TPC	416	373	300	228	138	80	40	11	3	0

TPC = Treatment Physician’s Choice of doxorubicin or paclitaxel.

Fonte: Extraído de referência 2

Na Figura 5 apresenta-se o efeito do tratamento na sobrevivência global em subgrupos pré-especificados e, nomeadamente, estado MMR, estado funcional ECOG, e número de linhas prévias de tratamento. O efeito do tratamento foi consistente em todos os grupos pré-especificados.

Figura 5: sobrevivência global em subgrupos pré-especificados



Note: Region 1: Europe, USA, Canada, Australia, New Zealand, and Israel or Region 2: rest of the world
 Database Cutoff Date: 26OCT2020
 Fonte: Extraído de referência 2

Sobrevivência livre de progressão

Na população ITT, na análise final, tinham ocorrido 567 eventos sobrevivência livre de progressão (281 eventos no grupo lenvatinib e 286 eventos no grupo quimioterapia). O tempo mediano de sobrevivência livre de progressão era de 7,2 meses (IC95% 5,7 a 7,6) no grupo lenvatinib, e de 3,8 meses (IC95% 3,6 a 4,2) no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,56; IC95% 0,47 a 0,66; $p > 0,001$).

Lenvima (Lenvatinib)

Na população pMMR, na análise final, o tempo mediano de sobrevivência global era de 6,6 meses (IC95% 5,6 a 7,4) no grupo lenvatinib, e de 3,8 meses (IC95% 3,6 a 5,0) no grupo quimioterapia, uma diferença de 3 meses (razão de riscos 0,60; IC95% 0,50 a 0,72; $p < 0,001$).

Taxa de resposta objetiva

Na população ITT, apresentaram resposta objetiva 131/411 doentes (31,9%; IC95% 27,4 a 36,6) no grupo lenvatinib, e 61/416 doentes (14,7%; IC95% 11,4 a 18,4) no grupo quimioterapia.

Na população ITT, observou-se uma resposta completa em 27/411 doentes (6,6%; IC95% 4,4 a 9,4) no grupo lenvatinib, e em 11/416 doentes (2,6%; IC95% 1,3 a 4,7%) no grupo quimioterapia.

Tempo até à resposta (TTR)

O tempo mediano até à resposta foi de 2,1 meses (IC95% 1,5 a 16,3) no grupo lenvatinib, e de 2,1 meses (IC95% 1,0 a 7,4) no grupo quimioterapia.

Duração da resposta

A duração mediana da resposta foi de 14,4 meses (IC95% 1,6 a 23,7) no grupo lenvatinib, e de 5,7 meses (IC95% 0 a 24,2).

Taxa de controlo da doença

A taxa de controlo da doença foi de 72,0% (IC95% 67,4 a 76,3) no grupo lenvatinib, e de 46,6% (IC95% 41,8 a 51,6) no grupo quimioterapia.

Qualidade de vida

Foram usados os questionários QLQ-C30. Até à semana 12, a variação no estado global de saúde não mostrou diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento (diferença média mínimos quadrados 1,01; IC95% -2,28 a 4,31; p nominal 0,546). Os resultados após as 12 semanas são apenas apresentados sob a forma gráfica pelo que não tendo sido possível avaliar estas análises, não serão aqui descritas.

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 405/406 doentes (99,8%) no grupo lenvatinib, e em 386/388 doentes (99,5%) no grupo quimioterapia.

Observaram-se eventos adversos graus 3 a 5 em 361/406 doentes (88,9%) no grupo lenvatinib, e em 282/388 doentes (72,7%) no grupo quimioterapia.

Observaram-se eventos adversos graves em 135/406 doentes (33,3%) no grupo lenvatinib, e em 55/388 doentes (14,2%) no grupo quimioterapia.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 108/406 doentes (26,6%) no grupo lenvatinib, e em 22/388 doentes (5,7%) no grupo quimioterapia.

Eventos adversos mais frequentes, em que se observaram diferenças entre grupos de tratamento entre o grupo lenvatinib e o grupo quimioterapia, foram, entre outros, hipertensão (64,0% vs 5,2%), hipotireoidismo (57,4% vs 0,8%), diarreia (54,2% vs 20,1%), diminuição do apetite (44,8% vs 21,1%), vômitos (36,7% vs 20,9%), perda de peso (34,0% vs 5,7%), artralgia (30,5% vs 8,0%), proteinúria (28,8% vs 2,8%), infeção do trato urinário (25,6% vs 10,1%), e cefaleias (24,9% vs 8,8%).

Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7: eventos adversos mais frequentes

	Lenvatinib + Pembrolizumab		TPC	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	406		388	
with one or more adverse events	405	(99.8)	386	(99.5)
with no adverse events	1	(0.2)	2	(0.5)
Hypertension	260	(64.0)	20	(5.2)
Hypothyroidism	233	(57.4)	3	(0.8)
Diarrhoea	220	(54.2)	78	(20.1)
Nausea	201	(49.5)	179	(46.1)
Decreased appetite	182	(44.8)	82	(21.1)
Vomiting	149	(36.7)	81	(20.9)
Weight decreased	138	(34.0)	22	(5.7)
Fatigue	134	(33.0)	107	(27.6)
Arthralgia	124	(30.5)	31	(8.0)
Proteinuria	117	(28.8)	11	(2.8)
Anaemia	106	(26.1)	189	(48.7)
Constipation	105	(25.9)	96	(24.7)
Urinary tract infection	104	(25.6)	39	(10.1)
Headache	101	(24.9)	34	(8.8)
Asthenia	96	(23.6)	95	(24.5)
Dysphonia	93	(22.9)	2	(0.5)
Alanine aminotransferase increased	86	(21.2)	20	(5.2)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	86	(21.2)	3	(0.8)
Abdominal pain	83	(20.4)	53	(13.7)
Aspartate aminotransferase increased	80	(19.7)	17	(4.4)
Stomatitis	78	(19.2)	47	(12.1)
Hypomagnesaemia	72	(17.7)	26	(6.7)
Myalgia	72	(17.7)	19	(4.9)
Rash	61	(15.0)	13	(3.4)
Pyrexia	58	(14.3)	29	(7.5)
Abdominal pain upper	53	(13.1)	27	(7.0)
Cough	53	(13.1)	51	(13.1)
Hypokalaemia	53	(13.1)	26	(6.7)
Blood thyroid stimulating hormone increased	52	(12.8)	1	(0.3)
Hypertriglyceridaemia	51	(12.6)	11	(2.8)
Blood alkaline phosphatase increased	50	(12.3)	15	(3.9)
Platelet count decreased	50	(12.3)	22	(5.7)

Fonte: Extraído de referência 2

Tiveram morte relacionada com toxicidade 6/406 doentes (1,5%) no grupo lenvatinib, e em 8/388 doentes (2,1%) no grupo quimioterapia. Doentes com eventos adversos que resultaram em morte foram 23/406 (5,7%) no grupo lenvatinib, e 19/388 (4,9%) no grupo quimioterapia.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de lenvatinib em combinação com pembrolizumab foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, lenvatinib em combinação com pembrolizumab mostrou benefício adicional em relação a quimioterapia em termos de sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão, não tendo demonstrado benefício adicional em termos de qualidade de vida, taxa de resposta, ou duração da resposta. Lenvatinib em combinação com pembrolizumab esteve associado a maior toxicidade do que quimioterapia.

Em relação à sobrevivência global, na análise interina, tinham ocorrido 433 eventos sobrevivência global (188 eventos no grupo lenvatinib e 245 eventos no grupo quimioterapia). O tempo mediano de sobrevivência global era de 18,3 meses (IC95% 15,2 a 20,5) no grupo lenvatinib, e de 11,4 meses (IC95% 10,5 a 12,9) no grupo quimioterapia, uma diferença de 7 meses (razão de riscos 0,62; IC95% 0,51 a 0,75; $p < 0,001$), tendo atingido o limiar de significância estatística (0,049).

Em relação à sobrevivência livre de progressão, na análise final, tinham ocorrido 567 eventos sobrevivência livre de progressão (281 eventos no grupo lenvatinib e 286 eventos no grupo quimioterapia). O tempo mediano de sobrevivência livre de progressão era de 7,2 meses (IC95% 5,7 a 7,6) no grupo lenvatinib, e de 3,8 meses (IC95% 3,6 a 4,2) no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,56; IC95% 0,47 a 0,66; $p > 0,001$).

Observaram-se eventos adversos graus 3 a 5 em 361/406 doentes (88,9%) no grupo lenvatinib, e em 282/388 doentes (72,7%) no grupo quimioterapia.

Observaram-se eventos adversos graves em 135/406 doentes (33,3%) no grupo lenvatinib, e em 55/388 doentes (14,2%) no grupo quimioterapia.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 108/406 doentes (26,6%) no grupo lenvatinib, e em 22/388 doentes (5,7%) no grupo quimioterapia.

7. Qualidade da evidência submetida

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

A certeza da evidência foi classificada como moderada para todas as medidas de resultado (Tabela 8).

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

Tabela 8 - Avaliação da certeza de resultados

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de <i>outcome</i> incompletos	Reporte seletivo de <i>outcomes</i>	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Sobrevivência Global	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*/**	Sim	Sim	NA	moderada	1
Sobrevivência Livre de Progressão	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	moderada	1
Taxa de Resposta completa	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	moderada	1
Duração de resposta	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	moderada	1
Tempo até à resposta	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	moderada	1
Qualidade de vida	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados			0
Eventos adversos	Sim	Sim	Não***	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	baixa	1
Eventos adversos grau 3 ou 4	Sim	Sim	Não***	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	baixa	1
Descontinuação de tratamento por toxicidade	Sim	Sim	Não***	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	baixa	1
Mortalidade associada ao fármaco	Sim	Sim	Não***	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	baixa	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema nessa dimensão

* O facto de, no grupo controlo, haver um número elevado de doentes que não receberam o tratamento, num estudo com um desenho aberto, levanta a possibilidade de um viés sistemático a favor do grupo controlo.

** Análise interina de sobrevivência global. Pode ter sobrestimado os resultados

***Estudo com desenho aberto

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de lenvatinib em associação com pembrolizumab para *“o tratamento do carcinoma do endométrio (CE) avançado ou recorrente em adultos, com progressão da doença durante ou no seguimento de tratamento prévio com terapêutica contendo platina em qualquer contexto e que não sejam candidatos a cirurgia curativa ou radioterapia”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de lenvatinib em combinação com pembrolizumab, numa única população (doentes com carcinoma do endométrio avançado, metastático ou recorrente, cuja doença tenha progredido durante ou na sequência de (pelo menos) uma linha terapêutica contendo platina, e que não sejam candidatos a cirurgia com intenção curativa ou radioterapia), em que a intervenção era lenvatinib em combinação com pembrolizumab, e os comparadores eram paclitaxel e doxorrubicina ou doxorrubicina lipossómica peguilhada.

O TAIM submeteu um único estudo (309 – KEYNOTE 775). O estudo 309 – KEYNOTE-775, foi um estudo aleatorizado, aberto, de fase 3, que teve lugar em 174 centros de 21 países (Portugal não participou), que incluiu 827 doentes adultos com cancro do endométrio avançado previamente tratados com quimioterapia à base de platina, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem lenvatinib na dose de 20 mg por dia por via oral em combinação com pembrolizumab na dose 200 mg cada 3 semanas por via endovenosa (n= 411), ou quimioterapia à escolha do investigador (doxorrubicina na dose de 60 mg por metro quadrado de superfície corporal cada 3 semanas por via endovenosa ou paclitaxel na dose de 80 mg por metro quadrado de superfície corporal semanalmente – ciclo de 3 semanas e uma semana de intervalo) [n= 416], e avaliou a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão. Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação.

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos, com cancro do endométrio avançado, recorrente, ou metastático, de qualquer subtipo histológico (com exceção do carcinosarcoma e sarcoma), com progressão da doença após quimioterapia à base de platina. Os doentes podiam ter recebido duas linhas prévias de quimioterapia à base de platina, se uma dessas linhas tivesse sido dada no contexto adjuvante ou neoadjuvante. Os doentes que progrediram menos de 1 ano após o tratamento adjuvante ou neoadjuvante com platina podiam ser incluídos de imediato. Os doentes que progrediram após 1 ano ou mais após tratamento adjuvante ou neoadjuvante com platina tinham de receber um

tratamento citotóxico sistémico adicional antes da inclusão no estudo. Para serem incluídos os doentes não podiam ter recebido previamente regimes anti PD-1 ou a fatores de crescimento endotelial vascular, ter pelo menos uma lesão mensurável pelo RECIST 1.1, terem um fragmento de biópsia para determinação do estado MMR (reparação de incompatibilidade – mismatch repair), e um estado funcional ECOG de 0 ou 1, e apresentarem função hematológica, renal, e hepática adequadas. Não foi feita qualquer restrição em relação a terem ou não recebido terapêutica hormonal prévia. Foram excluídas as doentes com metástases do sistema nervoso central (a menos que previamente tratadas localmente, sem receber corticoides há pelo menos 4 semanas e com sintomas e sinais de metástases cerebrais estáveis nas últimas 4 semanas).

Em termos de eficácia comparativa, lenvatinib em combinação com pembrolizumab mostrou benefício adicional em relação a quimioterapia em termos de sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão, não tendo demonstrado benefício adicional em termos de qualidade de vida, taxa de resposta, ou duração da resposta. Lenvatinib em combinação com pembrolizumab esteve associado a maior toxicidade do que quimioterapia. Em relação à sobrevivência global, na análise interina, tinham ocorrido 433 eventos sobrevivência global (188 eventos no grupo lenvatinib e 245 eventos no grupo quimioterapia). O tempo mediano de sobrevivência global era de 18,3 meses (IC95% 15,2 a 20,5) no grupo lenvatinib, e de 11,4 meses (IC95% 10,5 a 12,9) no grupo quimioterapia, uma diferença de 7 meses (razão de riscos 0,62; IC95% 0,51 a 0,75; $p < 0,001$), tendo atingido o limiar de significância estatística (0,049). Em relação à sobrevivência livre de progressão, na análise final, tinham ocorrido 567 eventos sobrevivência livre de progressão (281 eventos no grupo lenvatinib e 286 eventos no grupo quimioterapia). O tempo mediano de sobrevivência livre de progressão era de 7,2 meses (IC95% 5,7 a 7,6) no grupo lenvatinib, e de 3,8 meses (IC95% 3,6 a 4,2) no grupo quimioterapia (razão de riscos 0,56; IC95% 0,47 a 0,66; $p > 0,001$). Observaram-se eventos adversos graus 3 a 5 em 361/406 doentes (88,9%) no grupo lenvatinib, e em 282/388 doentes (72,7%) no grupo quimioterapia.

O estudo 309 – KEYNOTE-775 incluiu 827 doentes com cancro do endométrio avançado previamente tratado, dos quais 411 alocados a lenvatinib mais pembrolizumab, e 416 alocados a quimioterapia. Quatro doentes (1,2%) no grupo lenvatinib, e 28 doentes (6,7%) no grupo quimioterapia não receberam o tratamento de estudo. O facto de haver um número tão elevado de doentes no grupo controlo que não recebeu esse tratamento, num estudo com um desenho aberto, levanta a possibilidade de existência de um viés sistemático, a favor do grupo lenvatinib.

Na data de corte, a análise correspondia à análise interina de sobrevivência global. Como consequência, é possível que este facto tenha sobrestimado os resultados.

O estudo teve um desenho aberto. Contudo, o TAIM implementou medidas de mitigação do risco de viés (progressão da doença avaliação de forma oculta por comissão de revisão independente) que, em termos de eficácia, parecem razoáveis. No entanto, o desenho aberto é problemático em termos de segurança, pelo que estes resultados são menos confiáveis.

A matriz de avaliação tinha definido como comparadores paclitaxel e doxorrubicina/ doxorrubicina lipossómica peguilada. Contudo, a evidência submetida não permitiu comparar lenvatinib mais pembrolizumab, separadamente, com paclitaxel e com doxorrubicina. No estudo P775V01MK3475 (KEYNOTE 755), o único estudo submetido, os doentes aleatorizados para o braço controlo receberam quimioterapia à escolha do investigador, que incluiu paclitaxel ou doxorrubicina. Assim, o braço controlo incluiu uma população mista de doentes medicados com paclitaxel ou doxorrubicina. O relatório do estudo não reporta a proporção de doentes que recebeu cada um destes tratamentos, nem avalia separadamente (paclitaxel e doxorrubicina) o efeito comparativo do tratamento. Foi discutida esta questão e concluiu-se que os tratamentos com paclitaxel e com doxorrubicina podem ser considerados como equivalentes, pelo que o efeito global do tratamento reflete razoavelmente o efeito comparativo do tratamento de cada um dos dois comparadores.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de lenvatinib em associação com pembrolizumab para “o tratamento do carcinoma do endométrio (CE) avançado ou recorrente em adultos, com progressão da doença durante ou no seguimento de tratamento prévio com terapêutica contendo platina em qualquer contexto e que não sejam candidatos a cirurgia curativa ou radioterapia”.

Concluiu-se que existe indicação de que lenvatinib em combinação com pembrolizumab apresenta valor terapêutico acrescentado maior em relação a quimioterapia à escolha do investigador.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

Um estudo aleatorizado, aberto, de fase 3, que teve lugar em 174 centros de 21 países (Portugal não participou), que incluiu 827 doentes adultos com cancro do endométrio avançado previamente tratados

com quimioterapia à base de platina, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem lenvatinib na dose de 20 mg por dia por via oral em combinação com pembrolizumab na dose 200 mg cada 3 semanas por via endovenosa (n= 411), ou quimioterapia à escolha do investigador (doxorrubicina na dose de 60 mg por metro quadrado de superfície corporal cada 3 semanas por via endovenosa ou paclitaxel na dose de 80 mg por metro quadrado de superfície corporal semanalmente – ciclo de 3 semanas e uma semana de intervalo) [n= 416], mostrou uma diferença na sobrevivência global com significado estatístico, favorecendo o grupo lenvatinib. Em relação à sobrevivência global, na análise interina, tinham ocorrido 433 eventos sobrevivência global (188 eventos no grupo lenvatinib e 245 eventos no grupo quimioterapia). O tempo mediano de sobrevivência global era de 18,3 meses (IC95% 15,2 a 20,5) no grupo lenvatinib, e de 11,4 meses (IC95% 10,5 a 12,9) no grupo quimioterapia, uma diferença de 7 meses (razão de riscos 0,62; IC95% 0,51 a 0,75; p< 0,001).

Lenvatinib mais pembrolizumab esteve associado a maior toxicidade. Observaram-se eventos adversos grau 3 a 5 em 361/406 doentes (88,9%) no grupo lenvatinib, e em 282/388 doentes (72,7%) no grupo quimioterapia. Observaram-se eventos adversos graves em 135/406 doentes (33,3%) no grupo lenvatinib, e em 55/388 doentes (14,2%) no grupo quimioterapia. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 108/406 doentes (26,6%) no grupo lenvatinib, e em 22/388 doentes (5,7%) no grupo quimioterapia.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento lenvatinib (LEN) em associação com pembrolizumab (PEM) para o tratamento do carcinoma do endométrio (CE) avançado ou recorrente em adultos, com progressão da doença durante ou no seguimento de tratamento prévio com terapêutica contendo platina em qualquer contexto e que não sejam candidatos a cirurgia curativa ou radioterapia.

O comparador considerado foi quimioterapia à escolha do investigador (paclitaxel ou doxorrubicina - Treatment of Physician's Choice (TPC)), de acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS (2022).

A população de doentes considerada no modelo económico está alinhada com a população do estudo 309-KEYNOTE-775 (estudo aberto, multicêntrico, de fase 3, aleatorizado relação de 1:1 para receberem lenvatinib em combinação com pembrolizumab, ou quimioterapia à escolha do investigador (doxorrubicina ou paclitaxel)), e está conforme a população definida pela avaliação farmacoterapêutica (CE-CATS, 2022).

A perspetiva dos custos adoptada no caso de referência é a do SNS. O horizonte temporal considerado pelo modelo económico em caso base corresponde ao tempo de vida dos doentes. A taxa de atualização aplicada é de 4% para os custos e consequências.

Foi desenvolvido um modelo de decisão que considera uma abordagem de análise de sobrevivência particionada com três estádios de saúde mutuamente exclusivos: pré-progressão (PFD, progression-free disease), pós-progressão (PD, progressed disease), e morte. A duração do ciclo do modelo é de 7 dias, tendo sido implementada uma correção de meio ciclo com o objetivo de minimizar o viés introduzido pela discretização de processos temporais contínuos.

Todas as doentes iniciam o tratamento sistémico em primeira linha no estádio PFD com o regime LEN-PEM ou TPC. Os doentes permanecem no estádio PFD até que ocorra progressão ou morte, independentemente de terem ou não descontinuado a terapêutica sistémica em primeira linha.

Para ambos os braços (LEN-PEM e TPC) as curvas para sobrevivência global (OS), livre de progressão (PFS) e tempo até descontinuação (TTD) foram estimadas ajustando diferentes modelos paramétricos aos dados individuais do estudo 309-KEYNOTE-775. Foram utilizados modelos paramétricos independentes para cada braço de tratamento. A adequação das curvas de sobrevivência paramétricas foi avaliada com base em medidas de adequação dos modelos (AIC e BIC), inspeção visual, e opinião clínica de um painel de peritos (três clínicos e três economistas da saúde).

As seguintes distribuições paramétricas foram seleccionadas para a extrapolação dos dados: Log-normal e Log-logística para a OS de LEN-PEM e TPC, respetivamente; Log-logística e Gama-generalizada para a PFS de LEN-PEM e TPC, respetivamente; e Gompertz para o TTD de LEN, e Weibull para o TTD de PEM e TPC.

O efeito terapêutico é baseado no ensaio 309-KEYNOTE-775, cujos resultados demonstraram que LENPEM resultou numa melhoria da sobrevivência global (HR: 0,62; IC 95% 0,51; 0,75) e sobrevivência livre de progressão (HR: 0,56; IC 95% 0,47; 0,66), comparado com TPC.

Baseado no ensaio 309-KEYNOTE-775, o estudo económico considerou uma descontinuação de pembrolizumab após 2 anos de tratamento, assumido um efeito terapêutico permanente após a sua descontinuação (no treatment waning). Foram também considerados cenários de duração do efeito terapêutico limitado (treatment waning) a 5 e 7 anos após o início do tratamento. A proporção de doentes com tratamento subsequente de 2ª e 3ª linha foram baseados no ensaio clínico 309-KEYNOTE-775.

Foram considerados os eventos adversos (EA), de grau 3-5, para o cálculo dos custos relativos a cada braço, avaliados com base no ensaio 309-KEYNOTE-775. Foi aplicada uma desutilidade associada aos EA mas assumindo a mesma desutilidade entre braços.

Para a qualidade de vida em saúde, o estudo económico utilizou os dados obtidos com EQ-5D-5L dos doentes no ensaio clínico 309-KEYNOTE-775, cujas avaliações foram feitas a cada 21 ou 28 dias, dependendo do ciclo de tratamento, até ao fim de tratamento. Aos dados EQ-5D-5L foi aplicada a tarifa portuguesa de modo a gerar índices de qualidade de vida para o contexto nacional. Modelos lineares mistos foram ajustados aos dados do EQ-5D-5L, considerando as seguintes covariáveis: EQ-5D-5L basal, presença de EA, tratamento recebido, e tempo até morte.

O modelo considerou as seguintes categorias de custos: custos farmacológicos e de administração; custos de terapêuticas subsequentes; custos de gestão da doença; custos relacionados com EA; e custos de tratamento em cuidados terminais.

Os custos de administração de pembrolizumab, paclitaxel e doxorrubicina por perfusão intravenosa foram baseados nos valores discriminados na Portaria nº 207/2017 para os tratamentos de longa duração, i.e., superiores a 3 horas.

Os custos de tratamentos subsequentes consideram a proporção de doentes que receberam tratamentos subsequentes de 2ª e 3ª linha, bem como a duração média de cada regime, e foram obtidos do ensaio 309-KEYNOTE-375. Os custos unitários de medicamentos de administração subsequente

foram baseados nos preços extraídos do caderno de encargos (SPMS, 2021). A maior parte (72%) dos doentes no braço LEM-PEM que necessitaram de tratamento 2ª linha receberam Doxorubicina (baixo custo). No grupo TPC, os principais tratamentos subsequentes são Paclitaxel (30%), Gemcitabina (25%) e LEM-PEM (25%), cujos custos unitários são relativamente baixos com a exceção do LEM-PEM.

Os custos unitários associados a gestão da doença, tais como consultas de oncologia, foram obtidos através dos “Termos de Referência para contratualização de cuidados de saúde no SNS” (ACSS 2022). No que toca aos custos dos EA, o número de doentes com EA (e a sua duração média) foi derivado diretamente do estudo 309-KEYNOTE-775. Os custos unitários destes EA foram baseados nos “Termos de Referência para contratualização de cuidados de saúde no SNS” (ACSS 2022) e no estudo de Saramago et al. (2007).

A CE-CATS considera o estudo válido para a tomada de decisão. A CE-CATS considera que o medicamento não é custo-efetivo no contexto português, sendo o RCEI elevado e marcado por incerteza relacionada com as estimativas de utilidade basal e resultados de sobrevivência no longo prazo. Assim, a CE-CATS recomenda que este medicamento apenas seja financiado mediante uma redução do seu preço.

11. Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de lenvatinib em associação com pembrolizumab para “o tratamento do carcinoma do endométrio (CE) avançado ou recorrente em adultos, com progressão da doença durante ou no seguimento de tratamento prévio com terapêutica contendo platina em qualquer contexto e que não sejam candidatos a cirurgia curativa ou radioterapia”.

Concluiu-se que existe indicação de que lenvatinib em combinação com pembrolizumab apresenta benefício adicional maior em relação a quimioterapia à escolha do investigador.

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, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

Lenvima (Lenvatinib)

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

Clinical Study Report. P775V01MK3475. A multicenter, open-label, randomized, phase 3 trial to compare the efficacy and safety of levatinib in combination with pembrolizumab versus treatment of physician's choice in participants with advanced endometrial cancer. 22-FEB-2021

Protocol for: Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330