
Dr. Renan Orsati Clara

**Análise Econômica – CABOMETYX® (levomalato de cabozantinibe)
para o tratamento do Carcinoma de Células Renais
avançado ou metastático – 2ª linha ou posteriores**

Análise Econômica apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação do CABOMETYX® (levomalato de cabozantinibe) para o tratamento do Carcinoma de Células Renais avançado ou metastático – 2ª linha ou posteriores. O presente dossiê respeita a política de transparência da SBOC.

São Paulo
2019

Sumário

1. Índice de tabelas.....	4
2. Abreviaturas.....	5
3. Avaliação econômica	6
3.1. Revisão da literatura.....	6
3.1.1. Descrição dos Estudos Seleccionados	6
3.1.2. Avaliações de agências de ATS internacionais	9
3.2. Análise econômica completa - métodos	11
3.2.1. Pergunta.....	11
3.2.2. População-alvo.....	11
3.2.3. Desenho de estudo.....	11
3.2.4. Perspectiva da análise.....	11
3.2.5. Comparadores.....	12
3.2.6. Mensuração de parâmetros - eficácia.....	15
3.2.7. Eventos adversos.....	16
3.2.8. Cálculo dos resultados.....	22
3.2.9. Robustez do modelo.....	22
3.3. Conclusões.....	29
4. Anexo I	31
4.1. mATERIAIS DE ADMINISTRAÇÃO.....	31
4.2. Taxas de administração.....	32
4.3. Eventos adversos	33
4.3.1. Anemia	33
4.3.2. Diarreia.....	33
4.3.3. Fadiga	33
4.3.1. Hipertensão	33
4.3.2. Hipomagnesemia.....	34
4.3.3. Eritrodisestesia palmo-plantar	34
4.3.1. Dispneia	34
4.3.1. Hiperglicemia.....	34
4.3.1. Pirexia	35
4.3.1. Proteinúria	35

4.3.1. Estomatite	35
4.3.1. Perda de peso	35
4.3.1. Perda de appetite	36
4.3.1. Pulmonite	36
4.3.1. Aumento de transamisases	36
4.3.1. Hipertrigliceridemia	36
4.3.1. Dor abdominal	37
4.3.1. Dor nas costas.....	37
5. REFERÊNCIAS.....	38

1. ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Análises econômicas completas e parciais na literatura - Cabozantinibe para CCRa-características.....	6
Tabela 2 Análises econômicas completas e parciais na literatura – Cabozantinibe para CCRa-resultados	7
Tabela 3 Eventos adversos graus 3 e 4 - Probabilidade	17
Tabela 4 Utilidades	17
Tabela 5 Desutilidade devido a eventos adversos	18
Tabela 6 Custo tratamento - nivolumabe	20
Tabela 7 Custo tratamento - cabozantinibe	20
Tabela 8 Custos tratamento - tensirolimo	20
Tabela 9 Custos de manejo da doença (por ciclo - 7 dias).....	21
Tabela 10 Custos de eventos adversos (por ciclo – 7 dias)	21
Tabela 11 Análise de sensibilidade determinística - parâmetros	23
Tabela 12 Custos por tratamento no modelo econômico	26
Tabela 13 Qualidade de vida por tratamento no modelo de custo-efetividade	26
Tabela 14 Valores incrementais e RCEI	26
Tabela 15 Proporção de pacientes após 1 ano.....	27
Tabela 24 Administração via port-a-cath - nivolumabe.....	31
Tabela 25 Administração via acesso venoso periférico - Nivolumabe	32
Tabela 26 Taxas de terapia oncológica.....	32

2. ABREVIATURAS

1L – primeira linha

2L – segunda linha

ATS – avaliação de tecnologias em saúde

BIA – análise de impacto orçamentário

BRL – real brasileiro

CCRa – carcinoma de células renais avançado

CEA – análise de custo-efetividade

CUA – análise de custo-utilidade

EA – evento adverso

EUR – euro europeu

HR – *hazard ratio*

IC – intervalo de confiança

RCEI – taxa de custo-efetividade incremental

ITC – comparação indireta

LYG – anos de vida ganho (do inglês *life-years gained*)

NR – não reportado

PC – *physician choice*

QALY – anos de vida ajustados à qualidade de vida (do inglês *quality adjusted life-years*)

RCC – carcinoma de células renais (do inglês *renal cell cancer*)

SG – sobrevida global

USD – dólar americano

VEGF - fator de crescimento do endotélio vascular (*vascular endothelial growth factor*)

3. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

3.1. REVISÃO DA LITERATURA

A literatura foi revisada com o objetivo de analisar as avaliações econômicas que já tenham sido realizadas e publicadas relativamente ao cabozantinibe no tratamento de pacientes com carcinoma de células renais avançado (RCC) após falha do tratamento primário. As bases de publicações pesquisadas foram *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD, da Universidade de York), Pubmed (*National Center for Biotechnology Information*), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e ISPOR *Scientific Presentations Database*.

A busca por relatórios de avaliação de tecnologias em saúde foi realizada nas seguintes agências internacionais: NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) (38), CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) (39), PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) (40) e HAS (*Haute Autorité de Santé*) (41).

3.1.1. Descrição dos Estudos Seleccionados

No total, foram encontradas 5 publicações que realizaram algum tipo de avaliação econômica para o cabozantinibe para CCRa. A tabela seguinte resume os principais parâmetros de cada um destes estudos, seguida de descrição detalhada de cada estudo. Estas publicações estão utilizadas como base para desenvolvimento da análise econômica completa e parcial neste dossiê.

Tabela 1 Análises econômicas completas e parciais na literatura - Cabozantinibe para CCRa- características

<i>Autor e país (perspectiva)</i>	<i>Análise</i>	<i>Comparador e indicação</i>	<i>Tipo de modelo</i>	<i>Tempo horizonte</i>	<i>Tipo de custos (ano)</i>	<i>Tipos e fonte de parâmetros de eficácia/segurança</i>
Meng J., 2018 England (42) E Lister J., 2017 England (43)	CEA	Cabozantinib vs everolimus vs nivolumab vs axitinib para CCRa	<i>Partitioned survival model</i>	30 anos	Custos diretos (drogas e recursos)	METEOR, CheckMate025 e AXIS
Lister J., 2017 Scotland (44)	CEA	Cabozantinib vs everolimus vs axitinib para CCRa	NR	30 anos	Custos diretos	METEOR e AXIS
Hart LA., 2017 USA (45)	CEA	Cabozantinib vs everolimus para CCRa	<i>Partitioned survival model</i>	NR	NR	METEOR
Kim S., 2018 South Korea (46)	CEA	Cabozantinib vs nivolumab para CCRa	<i>Partitioned survival model</i>	30 anos	Custos diretos (drogas, recursos e EAs)	METEOR e CheckMate025

Nota: CEA – análise de custo-efetividade; CUA – análise de custo-utilidade; EA – evento adverso

Os resultados destes estudos estão resumidos na tabela abaixo.

Tabela 2 Análises econômicas completas e parciais na literatura – Cabozantinibe para CCRa- resultados

Autor e país (perspectiva)	Comparador	Custo total	Desfecho	RCEI
Meng J., 2018 England (42) e	Cabozantinibe	GBP 84.136	1,78 QALYs	-
	Everolimo	GBP 31.980	1,40 QALYs	GBP 98.967/QALY
Lister J., 2017 England (43)	Nivolumabe	GBP 90.878	1.60 QALYs	GBP 137.450/QALY
	Axitinibe	GBP 46.448	1,40 QALYs	Dominante
Lister J., 2017 Scotland (44)	Cabozantinibe	GBP 86.378	2,21 QALYs	-
	Everolimo	NR	NR	GBP 115.473/QALY
	Axitinibe	NR	NR	GBP 97.224/QALY
Hart LA., 2017 USA (45)	Cabozantinibe	USD 49.811 ¹	0,32 QALYs ¹	-
	Everolimo	USD 0 ¹	0 QALYs ¹	USD 154.194/QALY
Kim S., 2018 South Korea (46)	Cabozantinibe	USD 5.275	0,23 QALYs	-
	Nivolumabe	NR	NR	USD 22.954/QALY

1- Incremental em relação ao everolimo

NR: Não reportado

Meng J. et. al., 2018 (42)

Pôster apresentado em conferência como Lister J., 2017 (43).

Meng *et al.* desenvolveram uma análise de custo-efetividade para avaliar cabozantinibe no tratamento de câncer de células renais avançado (CCRa) em pacientes adultos em comparação com o cuidado padrão na Inglaterra. Um modelo de *partitioned-survival* com três estados de saúde (sobrevida sem progressão, progressão da doença e morte), ciclos de 28 dias e horizonte temporal de 30 anos foi criado com base em estudos pivotais com comparação direta entre cabozantinibe e everolimo e indireta entre cabozantinibe e nivolumabe. Axitinibe e everolimo tiveram sua eficácia considerada igual.

Os resultados do estudo mostram que, em 30 anos, o cabozantinibe foi associado a um ganho de QALYs em relação aos comparadores, com um custo incremental de 37.689 GBP para everolimo e 52.156 GBP para axitinibe. A eficácia incremental do cabozantinibe foi de 0,38 QALYs, comparado a ambos os comparadores, resultando em RCEI de 98.967 GBP/QALY quando comparado a everolimo e 137.450 GBP/QALY quando comparado a axitinibe. Cabozantinibe foi dominante em relação a nivolumabe por ter um custo diferencial de -6.742GBP/paciente e eficácia incremental de 0,13 QALYs.

Lister J. et al., 2017 (44)

Lister *et al.* desenvolveram uma análise de custo-efetividade para avaliar cabozantinibe no tratamento de câncer de células renais avançado (CCRa) em pacientes adultos em comparação com o cuidado padrão na Escócia. Um modelo com horizonte temporal de 30 anos foi criado com base em estudos pivotais comparando diretamente cabozantinibe e everolimo. A eficácia de everolimo e axitinibe foi considerada igual.

Os resultados mostram que no tempo até descontinuação do tratamento cabozantinibe foi associado a maior ganho de QALYs em relação aos comparadores, porém com maior custo, com um custo incremental de 115.473 GBP/QALY em comparação com everolimo e 97.224 GBP/QALY em comparação com axitinibe.

Hart L. e Carlson 2017 (45)

Hart e Carlson desenvolveram uma análise de custo-efetividade para avaliar cabozantinibe no tratamento de câncer de células renais avançado (CCRa) nos Estados Unidos da América. Um modelo de *partitioned-survival* com três estados de saúde (estável sem progressão, progressão da doença e morte) foi criado com base no estudo METEOR, databases nacionais e literatura existente comparando cabozantinibe e everolimo.

Os resultados mostram que pacientes tratados com cabozantinibe tiveram um adicional de 0,32 QALYs em comparação com aqueles tratados com everolimo, no entanto associado a um custo incremental de 49.811 USD. Deste modo, a custo-efetividade incremental (RCEI) foi de 154.194 USD/QALY, o qual foi considerado pouco custo-efetivo pelo investigador relativo a taxas praticadas de disponibilidade para pagar nos EUA.

Kim S. et al., 2018 (46)

Kim et. al. desenvolveram uma análise custo-efetividade para avaliar cabozantinibe em comparação com nivolumabe no tratamento de câncer de células renais avançado (CCRa) para pacientes com uso prévio de inibidores VEGFR na Coreia do Sul. Um modelo de *partitioned-survival* com três estados de saúde (sem progressão, progressão da doença e morte), ciclos de 28 dias e horizonte temporal de 30 anos foi criado com base em estudos clínicos pivotais. Os custos relativos a medicação, cuidado, monitoramento, eventos adversos, hospitalização, transporte e enfermagem foram calculados através de microcusteio baseado em estatísticas de seguro de saúde sul coreanos.

Os resultados mostram maior eficácia do cabozantinibe em relação a nivolumabe, entretanto com maior custo. A custo-eficácia incremental (RCEI) do cabozantinibe vs nivolumabe foi de 22.954 USD/QALY, sendo o custo do medicamento o fator de maior influência neste resultado. De acordo com a o produto interno per capita (PIB) coreano em 2017, o cabozantinibe teve 57% e 70%

de probabilidade de ser custo-efetivo quando considerados limiares de disponibilidade para pagar de respectivamente 1 e 2 PIB per capita.

3.1.2. Avaliações de agências de ATS internacionais

Buscaram-se estudos submetidos a agências de avaliação de tecnologia em saúde. As submissões do Cabometyx® (cabozantinibe) feitas à *Canadian Agency for Drugs and Technology in Health* (CADTH), *National Institute for Health Care Excellence* (NICE), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) e *Haute Autorité de Santé* (HAS), agências do Canadá, Reino Unido, Austrália e França, foram analisadas respectivamente.

Foram incluídos na revisão estudos que apresentassem avaliação econômica completa, podendo ser custo-efetividade, custo-utilidade ou custo-minimização, do Cabometyx™ (cabozantinibe). O comparador utilizado foi um indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma de células renais (CCRa) avançado em adultos após tratamento prévio.

3.1.2.1. NICE – Reino Unido

No Reino Unido, o NICE recomendou em 2017 o Cabometyx® (cabozantinibe) como uma opção para o tratamento de carcinoma de células renais (CCRa) avançado em adultos, após terapia com fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

O comitê de avaliação da agência concluiu que para a indicação, os comparadores relevantes foram o axitinibe e o nivolumabe. A principal evidência para o cabozantinibe disponível é o estudo clínico randomizado aberto METEOR, que compara o cabozantinibe ao everolimo, portanto foi desenvolvida uma meta-análise em rede para comparar indiretamente os tratamentos (38).

Para a análise de custo-efetividade, foi utilizado um modelo econômico de sobrevivência em três estágios, que o comitê considerou apropriado para capturar a história natural da doença. Os estados de saúde incluídos no modelo foram doença pré-progressão, doença progredida e morte. A análise incremental mostrou que o Cabometyx® (cabozantinibe) foi associado a uma relação custo-efetividade incremental (RCEI) que ficou abaixo de GBP 50.000,00 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) adquirida em comparação com o axitinibe. Também notou que, nas análises incrementais, o Cabometyx® (cabozantinibe) era mais eficaz e menos dispendioso que o nivolumabe (38).

3.1.2.2. CADTH – Canadá

No Canadá, o Cabometyx® (cabozantinibe) foi submetido a 6 de Outubro de 2017 para o tratamento de pacientes com carcinoma de células renais. Mais tarde, a submissão foi suspensa

por ausência dos requerimentos para submissão na categoria necessária (39). Em Outubro de 2018, Cabometyx® (cabozantinibe) foi resubmetido ao CADTH e está em análise pela agência.

3.1.2.3. PBS – Austrália

Na Austrália, o PBAC recomendou em 2017 a inclusão do Cabometyx® (cabozantinibe) no tratamento do carcinoma de células renais do tipo células claras de estágio IV, com base em custo-minimização comparado com o nivolumabe. O PBAC considerou que o cabozantinibe possuía uma eficácia não inferior em comparação com o nivolumabe e, embora houvesse possivelmente maior toxicidade associada, esta é manejável e alinhada com a necessidade clínica de uma alternativa à imunoterapia para essa população de paciente.

O comitê de avaliação da agência concluiu que para a indicação, os comparadores relevantes foram o everolimo e o nivolumabe. A principal evidência para o cabozantinibe baseia-se no estudo randomizado aberto do METEOR que compara o cabozantinibe ao everolimo. Para a comparação com nivolumabe, foi realizada uma meta-análise em rede comparando indiretamente os tratamentos.

Na análise econômica, foi realizada uma análise de custo-efetividade comparando o cabozantinibe ao everolimo e uma análise de custo-minimização, comparando o cabozantinibe com nivolumabe. O modelo utilizado contemplava três estágios de saúde, que representam a doença pré-progressão, doença progredida e morte. (40).

3.1.2.4. HAS – França

Na França, a HAS autorizou em 2017 a inclusão do Cabometyx® (cabozantinibe) para o tratamento de carcinoma renal avançado, após terapia dirigida ao receptor do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF).

A agência concluiu que o Cabometyx® (cabozantinibe) apresenta um valor clínico adicional em relação ao everolimo dada superioridade em termos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Assim, a HAS recomendou a inclusão do Cabometyx® (cabozantinibe) na lista de produtos reembolsáveis para fornecimento por farmacêuticos e para uso hospitalar (41).

3.2. ANÁLISE ECONÔMICA COMPLETA - MÉTODOS

3.2.1. Pergunta

O objetivo desta análise econômica completa foi determinar os custos e efeitos do Cabometyx® (Cabozantinibe) para o Sistema de Saúde Suplementar no Brasil, no tratamento de carcinoma de células renais (CCRa) avançado/metastático após falha de tratamento com inibidor de VEGF, quando comparado ao Nivolumabe, atual tratamento aprovado para esta indicação. A seguinte pergunta de pesquisa orientou esta análise:

“Da perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar no Brasil e considerando custos e efeitos em saúde, o Cabometyx® (Cabozantinibe) é preferível à alternativa Nivolumabe, atualmente disponível no Sistema para tratamento do carcinoma de células renais (CCRa) avançado/metastático?”

Nesta análise econômica, os objetivos específicos são:

- Calcular os custos de tratamento, segurança e efetividade do Cabometyx® (Cabozantinibe) comparado ao Nivolumabe;
- Calcular a taxa de custo-efetividade incremental do Cabometyx® (Cabozantinibe) comparado ao Nivolumabe.

3.2.2. População-alvo

A população considerada nesta análise é aquela indicada para o uso aprovado do Cabometyx® (Cabozantinibe) na Agência Nacional de Vigilância (47). Neste contexto, a população-alvo considerada foram pacientes do sistema suplementar com carcinoma de células renais avançado/metastático (RCC) após falha de tratamento com inibidores de VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular).

3.2.3. Desenho de estudo

O desenvolvimento da presente análise econômica seguiu a Diretriz para elaboração de Estudos de avaliação Econômica de Tecnologias do Ministério da Saúde no Brasil (48).

3.2.4. Perspectiva da análise

O modelo considera a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar no Brasil.

3.2.5. Comparadores

Cabometyx® (Cabozantinibe) é indicado para tratamento de carcinoma de células renais (CCRa) avançado/metastático em 2ª linha.

A literatura foi buscada a fim de encontrar estudos de padrão de tratamento de CCRa avançado, após tratamento prévio com terapia anti-angiogênica, no sistema de saúde suplementar. Entre os estudos recuperados, foram identificadas diretrizes clínicas que descrevem os padrões nacionais que são recomendados para o tratamento da indicação de interesse: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais de 2014 (49), voltado ao sistema público brasileiro, e diretriz clínica da Sociedade Brasileira de Oncologia (SBOC) de 2017 (50).

Segundo a diretriz clínica do sistema público brasileiro (49), a quimioterapia de CCRa deve ser preferencialmente realizada com anti-angiogênicos (ex.: sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) ou inibidores da via de sinalização mTOR (ex.: everolimo ou tensiolimo), entretanto não foi fornecido um fluxograma de tratamento. Considerando o tratamento em segunda linha, a SBOC (50) recomenda o uso de nivolumabe, axitinibe e everolimo para tratamento de CCRa do tipo células claras.

Assumiu-se que todas as opções terapêuticas presentes nas diretrizes clínicas brasileiras, que apresentassem administração intravenosa e que fossem voltadas ao tratamento da indicação de interesse, apresentam reembolso pelo sistema privado. Em relação aos quimioterápicos com administração oral, as diretrizes clínicas recomendam o uso de everolimo, pazopanibe e sorafenibe como opções terapêuticas para pacientes com CCRa avançado. Neste cenário, pazopanibe é coberto pelo Rol de Procedimentos para o tratamento em primeira linha de casos metastáticos (fora da indicação de interesse), enquanto everolimo e sorafenibe não apresentam reembolso pelo sistema privado.

Optou-se por tomar as seguintes decisões em relação aos comparadores:

- Excluir Everolimo, Sorafenibe e Axitinibe, uma vez que não estão listados no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde do sistema de saúde suplementar;
- Excluir Pazopanibe e Sunitinibe, uma vez que estão listados no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde para o tratamento em primeira linha, enquanto a combinação de lenvatinibe e everolimo é utilizada em segunda linha de tratamento;
- Excluir Bevacizumabe devido à indicação de bula ser em primeira linha de tratamento, enquanto a combinação de lenvatinibe e everolimo é utilizada em segunda linha de tratamento.
- Exclusão de tensiolimo por não constar da recomendação mais atual do SBOC para 2ª linha (50);

- Inclusão do nivolumabe por recomendação na diretriz atual do SBOC para uso em 2ª linha (50).

Desta forma, **nivolumabe** foi considerada a opção disponível no sistema suplementar para o tratamento em 2ª linha e, por este motivo, foi selecionado como a melhor opção de comparador para o cenário base da análise econômica.

3.2.5.1. *Taxa de desconto*

A taxa de desconto de 5% foi atribuída aos custos e resultados de eficácia, de acordo com a diretriz brasileira de desenvolvimento de análises econômicas completas.

3.2.5.2. *Horizonte temporal*

De forma a simular adequadamente o curso natural do carcinoma de células renais (CCRa) avançado/metastático e o provável impacto do Cabometyx® (Cabozantinibe) sobre o mesmo, foi selecionado um tempo horizonte de 20 anos. Análises em CCRa realizadas pelo NICE consideram um tempo horizonte de 10 anos, e outras avaliações econômicas completas consideram até 30 anos como tempo horizonte (42-44, 46).

Os ciclos considerados têm duração de 1 semana, o que está em linha com outros modelos publicados de CCRa (51-54). Dado a duração curta dos ciclos, não foi feita correção de meio-ciclo (55).

3.2.5.3. *Tipo de análise econômica*

Com base nos resultados da revisão sistemática de eficácia e segurança e da revisão de literatura de efetividade, foi selecionado o tipo de análise econômica completa que permitiu refletir a comparação dos resultados em saúde e da diferença de custo do Cabometyx® (Cabozantinibe) em relação aos comparadores.

O estudo *head-to-head* disponível compara o Cabometyx® (Cabozantinibe) com everolimo, demonstrando maior sobrevida livre de progressão e sobrevida global que este comparador. Não existem ainda, entretanto, estudos de comparação *head-to-head* com nivolumabe. Porém, existe publicada uma meta-análise de rede que avalia tanto sobrevida global como sobrevida livre de progressão de cabozantinibe e outras opções de tratamento em 2ª linha de CCRa. Assim, a sobrevida global teve um *hazard ratio* de 0,9 (95% IC: 0,69 – 1,19) e a sobrevida livre de progressão teve uma diferença significativa em relação a nivolumabe, com *hazard ratio* (95%IC: 0,45 – 0,74) (24).

Assim, foi desenvolvida uma análise de custo-efetividade para comparar o cabozantinibe com nivolumabe em que os resultados são representados sob a forma de custo incremental por ano de

vida ganho ajustado à qualidade de vida (QALY). Esta abordagem está em linha com análises econômicas publicadas para Cabometyx® (Cabozantinibe) (42, 44-46), assim como avaliações de agências ATS internacionais em CCRa (38, 56).

3.2.5.4. Estrutura do modelo

Um modelo de decisão foi desenvolvido utilizando o software Microsoft Excel®. O tipo de modelagem considera coortes, pois não é necessária a simulação da interação entre covariáveis ou o impacto de fatores de risco individuais sob os desfechos (por exemplo, em diabetes), que aumentaria a complexidade do modelo ao ponto de ser necessária microssimulação. Além disso, na indicação simulada, a interação entre os indivíduos não é relevante para o curso da doença (como por exemplo em doenças infecciosas). Por esse motivo, um modelo estático foi preferido em relação ao dinâmico (57).

Assim, o curso da doença foi simulado utilizando um modelo de Markov que considera três estados de saúde:

- Sem progressão, em tratamento de 2ª linha;
- Progressão após o tratamento; e
- Morte.

Morte é um estado absorvente e a progressão dos pacientes no modelo é unidirecional, ou seja, assume-se que, após progressão, os pacientes não regredirem do estado de doença para o estado de progressão sem a doença (38, 56).

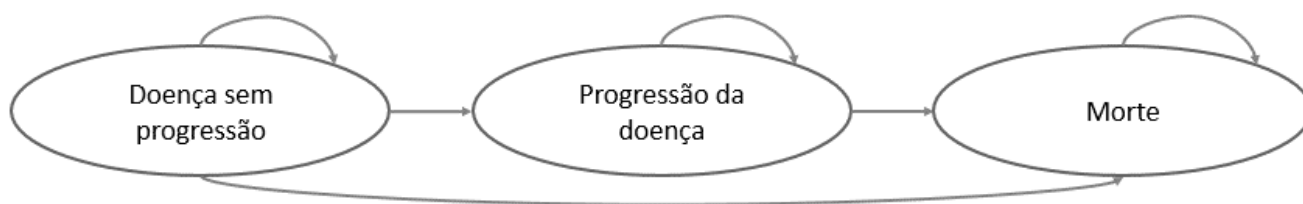
É considerada também a taxa de falha de tratamento com os tratamentos comparados, a partir do qual são consideradas 3 opções:

1. Continuação do tratamento de 2ª linha;
2. Progressão para tratamento de 3ª linha, que devido ao uso de sunitinibe e pazopanibe em 1ª linha e nivolumabe em 2ª linha, leva à escolha de tensiolimo como único tratamento aprovado em Rol restante para uso;
3. Progressão para tratamento com terapia de suporte.

Qualquer seja a opção feita para os pacientes em falha de tratamento na 2ª linha, estes seguem os mesmos estados de saúde do modelo de Markov.

Esses estados de saúde são modelados ao longo do tempo a partir das curvas de OS e de PFS obtidas a partir dos estudos das alternativas estudadas. A Figura 1 representa visualmente esse tipo de modelo.

Figura 1 Estrutura do Modelo Markov



Assume-se que os pacientes que ainda não tenham progredido estejam todos em tratamento. Assume-se também que os pacientes após progressão podem descontinuar o tratamento, progredindo para terapia de suporte ou terceira linha de tratamento. Os desfechos do modelo são direcionados pelo tempo que os pacientes passam na doença livre de progressão e progrediram nos estados da doença, durante os quais os pacientes experimentam diferentes QALYs. Assim, cada estado tem um determinado custo de tratamento e manejo da doença, considerando a perspectiva do sistema privado de saúde.

3.2.6. Mensuração de parâmetros - eficácia

Os dados de eficácia, efetividade, uso de recursos e custos foram obtidos a partir da revisão sistemática de literatura descrita, assim como adicionais pesquisas na literatura. Os seguintes tópicos descrevem os dados incluídos na análise, como as probabilidades de transição entre os estados do modelo, doses e posologias, entre outros.

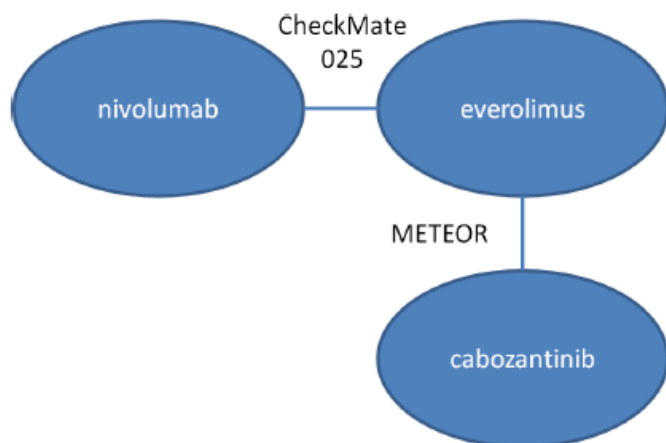
A população de pacientes baseou-se na população em estudo do ensaio clínico METEOR Fase III.(28) Todos os pacientes do estudo estavam sofrendo de CCRa avançado e estavam em terapia de segunda linha ou subsequente, com 71% dos pacientes tendo recebido uma droga ITQ de fator de crescimento endotelial vascular (FCEV) e o restante tendo recebido dois ou mais.(28) A idade média entre os pacientes que receberam cabozantinibe no estudo METEOR de Fase III foi de 63 anos e 77% dos pacientes eram do sexo masculino, consistente com a incidência consideravelmente mais alta de CCRa entre os homens na maior população de pacientes.(58)

Para os pacientes tratados com cabozantinibe, a probabilidade de transição entre estados e, conseqüentemente, o tempo gasto em cada um dos três estados foi obtido a partir das curvas de Kaplan-Meier mostrando sobrevida livre de progressão e sobrevida global dos dados do estudo METEOR Fase III.(28) Foi usada extrapolação por percentual de mudança entre os pontos das curvas.

Já para simulação dos pacientes tratados com nivolumabe, como não foram encontradas comparações diretas entre cabozantinibe e nivolumabe, foram usadas razões de risco para sobrevida livre de progressão e sobrevida global obtidas de uma comparação indireta que contemplava estudos

de cabozantinibe e de nivolumabe como tratamentos de segunda linha para CCRa avançado. As razões de risco foram extraídas deste estudo e aplicadas às probabilidades de sobrevida de pacientes que receberam cabozantinibe, assim estimando as probabilidades de sobrevida de pacientes em tratamento com nivolumabe. (24) A comparação indireta utilizada é ilustrada abaixo:

Figure 1 Comparação indireta entre cabozantinibe e nivolumabe



Fonte: Amzal *et al.*, 2017

3.2.7. Eventos adversos

Os eventos adversos foram incluídos no modelo se estivessem no grau 3 ou 4 e atingissem uma frequência de 1% ou mais entre os pacientes que recebiam cabozantinibe ou nivolumabe. Isso foi para capturar eventos adversos com frequência e custo clinicamente significativos. Os dados sobre a frequência de cada evento adverso para os doentes que receberam cabozantinibe foram obtidos a partir dos dados do estudo METEOR (29).

Já em relação ao nivolumabe, dada a ausência de dados de frequência de eventos adversos na comparação indireta de tratamento a partir da qual os dados de eficácia foram obtidos, foram buscados estudos clínicos com dados de frequência de eventos adversos. Assim, o estudo CHECKMATE025 que incluía nivolumab em um dos grupos de tratamento para CCRa foi selecionado e os dados de frequência de eventos adversos foram extraídos para utilização na análise. (59)

Na Tabela 3 estão apresentadas as probabilidades de eventos adversos obtidos a partir de cada estudo.

Tabela 3 Eventos adversos graus 3 e 4 - Probabilidade

Eventos adversos	Cabozantinibe	Nivolumabe
Anemia	1,8%	1,7%
Diarréia	2,1%	1,5%
Fadiga	1,8%	0,5%
Hipertensão	0,3%	0,3%
Hipomagnesemia	1,2%	0,5%
Eritrodisestesia palmo-plantar	NR	2,5%
Perda de apetite	0,6%	0,5%
Estomatite	0,3%	NR
Dispneia	1,8%	1,5%
Aumento de aminotransferases	NR	1,0%
Dor abdominal	3,0%	1,0%
Dor nas costas	1,8%	1,7%
Hipertrigliceridemia	NR	5,2%
Pneumonite	NR	2,0%
Hiperglicemia	NR	1,0%

NR – não reportado

3.2.7.1. Qualidade de vida – utilities

O tempo de vida em cada comparador foi ajustado à qualidade de vida utilizando dados de utilidade (*utility*). Esses dados foram aplicados a cada estado de saúde.

Os *utilities* aplicados ao estado de doença livre de progressão e estado de doença progredido foram obtidos a partir de estudos recentes sobre a relação custo-eficácia de dois inibidores de tirosina quinase que usaram os mesmos estados de saúde do presente modelo. (60)

Tabela 4 Utilidades

	Utilidade Amdahl <i>et al.</i>	Utilidade Choueri <i>et al.</i>	Utilidade De Groot <i>et al.</i>
Sem progressão	0,69	0,78	0,75
Doença em progressão	0,61	0,73	0,66

Os decréscimos de utilidade específicos para cada evento adverso foram aplicados aos valores de HRQoL da linha de base para cada estado, com uma ponderação aplicada de acordo com a frequência de cada evento adverso. (29)

Tabela 5 Desutilidade devido a eventos adversos

Eventos adversos	Desutilidade
Hipertensão	0,153
Diarréia	0,261
Fadiga	0,204
Eritrodisestesia palmo-plantar	0,326
Anemia	0,119
Hipomagnesemia	0,196 *
Perda de apetite	0,196 *
Perda de peso	0,196 *
Estomatite	0,196 *
Dispneia	0,136
Aumento de aminotransferases	0,196 *
Dor abdominal	0,155
Dor nas costas	0,155
Proteinúria	0,196 *
Hipertrigliceridemia	0,196 *
Pneumonite	0,251
Hiperglicemia	0,196 *

*devido à ausência de valores publicados em literatura os valores foram calculados com base na média dos valores de utilidade conhecidos

3.2.7.2. *Uso de recursos – custo do tratamento*

A estimativa de custos foi realizada de forma a que a análise se aproxime o máximo possível custo do tratamento no mundo real. Para isso, e de acordo com a Diretriz do Ministério da Saúde para elaboração de avaliações econômicas (48), a estimativa de custos seguiu três etapas:

- Identificação dos custos relevantes à avaliação
- Mensuração dos recursos usados e
- Valoração dos recursos.

De acordo com esta diretriz, serão contemplados custos diretos de tratamento, compreendendo todos os custos aplicáveis às operadoras de saúde suplementar.

Os seguintes recursos foram considerados relevantes à avaliação:

- Medicamentos e custos de administração;
- Procedimentos;
- Exames;
- Materiais;
- Atos médicos;
- Taxas aplicáveis.

O uso de recursos utilizados para o tratamento, procedimentos e exames aplicáveis mediante o tratamento com cabozantinibe e comparador foi estimado por um médico oncologista ativo no sistema suplementar. O custo de cada recurso foi determinado a partir de preços lista publicados na CBHPM e Simpro. Quando não disponíveis, foi realizado micro-costing e o oncologista e uma enfermeira especialista estimaram os recursos materiais utilizados.

3.2.7.3. *Uso de recursos médicos – custo do tratamento*

Em seguida, descreve-se a estimativa de recursos farmacológicos utilizados durante o tratamento com Cabozantinibe ou comparador.

Para todos os cálculos, a dose e posologia foram obtidas a partir das respectivas bulas. No caso do nivolumabe, a dose média de cada ciclo foi estimada considerando a massa corpórea média de um brasileiro adulto (18 anos ou mais), obtido de fontes do IBGE de projeção populacional (61). A proporção de homens considerada foi a do estudo clínico, com 77% de homens (29). Assim, o peso médio ponderado pela proporção de homens para mulheres foi de 71,31 kg. Para Cabometyx® (cabozantinibe) não há necessidade de ajuste de dose por peso, sendo padronizada a dose indicada em bula de 60mg diariamente.

Os preços utilizados foram os preços de fábrica, com cálculo de 18% de ICMS, apresentados na lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foi utilizada a atualização de abril de 2019. Para medicamentos com várias apresentações disponíveis, foi considerada a média do preço CMED 18% ICMS.

Para os medicamentos com administração por via endovenosa, foram incluídos os custos de aquisição dos fármacos, acrescidos dos custos relativos à infusão, punção e taxas de atendimento médico para administração dos medicamentos. Os materiais para infusão e punção foram estimados a partir das recomendações nas bulas e utilizando os preços a partir da Tabela SIMPRO, atualização de Outubro 2018. As taxas médicas para o planejamento do 1º dia de tratamento e dias subsequentes, assim como taxa ambulatorial, foram obtidas a partir da tabela CBHPM, Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos.

Os custos de tratamento com cabozantinibe, assim como para cada comparador, estão resumidos nas tabelas abaixo.

Tabela 6 Custo tratamento - nivolumabe

Tratamento	Dose/ admin (mg)*	Dose por ciclo	Posologia	Custo total - medicamento	Custo total - administração	Custo total/ ciclo
Nivolumabe – ciclos 1-2	213,92	106,96	A cada 2 semanas	BRL 10.090,12	BRL 599,19	10.689,32
Nivolumabe – ciclo 3+	213,92	106,96	A cada 2 semanas	BRL 10.090,12	BRL 537,69	10.627,82

*dose: 3 mg/ kg; administrado a cada 2 semanas

Tabela 7 Custo tratamento - cabozantinibe

Tratamento	Dose Diária (mg)	Dose por ciclo	Posologia	Custo total/ciclo
Cabozantinibe – todos os ciclos	60,0	420,00	Diário	7.880,13

3.2.7.4. Pós-progressão

O custo pós progressão foi calculado com base em três opções terapêuticas: terapia de suporte, continuação do tratamento de segunda linha e progressão para tratamento de terceira linha. Foram buscados estudos de padrão de tratamento na literatura publicada, porém, não foram identificados estudos publicados que contemplem este dado para o sistema suplementar no Brasil. Assim, foram consultados médicos oncologistas especialistas e praticantes na área e assumiu-se uma proporção igual de pacientes seguindo cada uma das três opções terapêuticas em 3L. Dada a incerteza em torno deste dado de distribuição em 3L, os dados de custo de tratamento foram variados na análise de sensibilidade de forma a testar o impacto deste parâmetro na robustez do resultado.

Os custos de tratamento com cabozantinibe e nivolumabe nos pacientes progredidos utilizam os valores descritos na seção anterior.

O tratamento de terceira linha foi definido como tensirolimo, devido à ausência de cobertura em rol de everolimo, axitinibe e sorafenibe e devido ao uso prévio de sunitinibe, pazopanibe, cabozantinibe e nivolumabe durante as primeiras duas linhas de tratamento.

Os custos de tratamento com tensirolimo, estão resumidos nas tabelas abaixo:

Tabela 8 Custos tratamento - tensirolimo

Tratamento	Dose/ admin (mg)	Posologia	Custo total - medicamento	Custo total - administração	Custo total/ ciclo
Tensirolimo – ciclos 1-2	25	Semanal	BRL 4.344,13	BRL 1.198,39	5.542,52
Tensirolimo – ciclo 3+	25	Semanal	BRL 4.344,13	BRL 1.075,39	5.419,52

O cálculo de custos de terapia de suporte foi feita com base em estimativas de manejo de tratamento, sendo estas detalhadas na próxima seção.

3.2.7.5. Custo do manejo da doença

O uso de recursos pós-progressão relacionado a manejo da doença foi estimado por um oncologista ativo praticante no sistema suplementar e enfermeira especialista, ambos com experiência no atendimento em hospitais privados. O custeio dos recursos estimados foi feito por uma enfermeira auditora com experiência em operadoras de saúde e baseada nas tabelas CBHPM e Simpro. A tabela abaixo apresenta os custos de tratamento por ciclo antes e após progressão.

Tabela 9 Custos de manejo da doença (por ciclo - 7 dias)

Custos de manejo da doença (por ciclo - 7 dias)			
Sem progressão	Unidade aberta	R\$	69,30
	Pronto-socorro	R\$	18,33
	Ambulatório	R\$	368,70
	TOTAL	R\$	456,33
Doença em progressão	Unidade aberta	R\$	187,29
	Pronto-socorro	R\$	49,39
	Ambulatório	R\$	444,03
	TOTAL	R\$	680,71

3.2.7.6. Eventos adversos

Para cada evento adverso, um um oncologista ativo praticante no sistema suplementar e estimou o uso de recursos para tratar o evento durante um ciclo. Os recursos estimados foram custeados por enfermeira auditora com base nas tabelas CBHPM e Simpro. As tabelas abaixo apresentam o custo de cada evento adverso e custo total com eventos adversos por comparador.

Tabela 10 Custos de eventos adversos (por ciclo – 7 dias)

Eventos adversos	Custo por evento adverso	Custos totais (BRL)	
		Cabozantinibe	Nivolumabe
Anemia	484	8.760	8.325
Diarréia	54	1.133	794
Fadiga	0	0	0
Hipertensão	0	0	0
Hipomagnesemia	156	1.883	794
Eritrodisestesia palmo-plantar	0	0	0
Perda de apetite	0	0	0
Perda de peso	0	0	0
Estomatite	84	253	0
Dispneia	71	1.283	1.049
Aumento de aminotransferases	0	0	0

Dor abdominal	0	0	0
Dor nas costas	0	0	0
Proteinúria	0	0	0
Hipertrigliceridemia	0	0	0
Pneumonite	556	0	10.952
Hiperglicemia	0	0	0
TOTAL		13.312	21.914

3.2.8. Cálculo dos resultados

Tendo em conta os parâmetros calculados, foram simulados os pacientes em cada ciclo no tempo horizonte e atribuídos os custos em cada ciclo. Os resultados de custo são calculados por estado de saúde (progressão e pós-progressão, assim como custo total para cada comparador.

Os benefícios em saúde são medidos em termos de diferença de anos de vida. O resultado determinístico final é apresentado sob a forma de taxa de custo-efetividade incremental (RCEI).

Equação 2. Cálculo de RCEI

$$RCEI = \frac{\text{Custo total (Cabozantinibe)} - \text{custo total (nivolumabe)}}{\text{anos de vida (Cabozantinibe)} - \text{anos de vida (nivolumabe)}}$$

Em casos em que o custo é maior e a efetividade é menor, o cálculo de RCEI não se torna necessário, podendo a intervenção ser considerada 'Dominada', já no caso de menor custo e maior efetividade a intervenção é considerada 'Dominante'.

3.2.9. Robustez do modelo

3.2.9.1. Análise de sensibilidade determinística

Para os parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística, foram consideradas variações de 10% como valores máximos e mínimos a serem testados. Os resultados foram apresentados sob forma de gráfico de tornado. A tabela 11 apresenta os valores mínimos e máximos considerados na análise.

Tabela 11 Análise de sensibilidade determinística - parâmetros

Parâmetros	Mínimo	Máximo
Parâmetro	0,55	0,82
Utilidade: Doença sem progressão	0,49	0,73
Utilidade: Doença em progressão	0,00	0,10
Taxa de desconto dos desfechos	553,85	820,45
Nivolumabe - Custo total da doença em progressão	553,85	820,45
Cabozantinibe - Custo total da doença em progressão	0,00	0,10
Taxa de desconto dos custos	371,29	550,01
Cabozantinibe - Custo total sem progressão	1,35	2,21
PFS HR: nivo vs. cabo	371,29	550,01
Nivolumabe - Custo total sem progressão	0,00	0,00
Cabozantinibe - Desutilidade total por eventos adversos	0,02	0,04
Nivolumabe - Desutilidade total por eventos adversos	0,01	0,02
Cabozantinibe - Custo total de eventos adversos	10.831,32	16.045,03
Nivolumabe - Custo total de eventos adversos	17.829,86	26.412,35
Idade	0,60	0,90
Porcentagem de homens	0,81	1,21
Hazard Ratio - Mortalidade cabozantinibe: Sem progressão	0,73	1,08
Hazard Ratio - Mortalidade cabozantinibe: Doença em progressão	0,81	1,21
Hazard Ratio - Mortalidade nivolumabe: Sem progressão	0,81	1,21
Hazard Ratio - Persistência cabozantinibe: Sem progressão	0,81	1,21
Hazard Ratio - Persistência cabozantinibe: Doença em progressão	0,81	1,21
Hazard Ratio - Persistência nivolumabe: Sem progressão	0,81	1,21
Hazard Ratio - Persistência nivolumabe: Doença em progressão	0,00	0,00
Cabozantinibe - custo de administração por ciclo (ciclos 1 e 2) (R\$)	0,00	0,00
Cabozantinibe - custo de administração por ciclo (ciclos 3+) (R\$)	1,00	1,00
Cabozantinibe - compliance	170,36	170,36
Nivolumabe - custo de administração por ciclo (ciclos 1 e 2) (R\$)	139,61	139,61
Nivolumabe - custo de administração por ciclo (ciclos 3+) (R\$)	1,00	1,00
Nivolumabe - compliance	0,84	1,46
Hazard Ratio - Mortalidade nivolumabe: Doença em progressão	0,55	0,82

De forma a testar a robustez da análise econômica completa desenvolvida, foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística foram realizadas em uma variedade de parâmetros. Distribuições padronizadas foram usadas para modelar a distribuição de valores para cada parâmetro durante a análise de sensibilidade probabilística.

Este tipo de análise tem como objetivo investigar a probabilidade do Cabometyx® (Cabozantinibe) ser custo-efetivo quando considerada a incerteza dos parâmetros incluídos. Como tal, para cada parâmetro do modelo mais sensíveis foram definidas as distribuições mais aplicáveis. No total, realizaram-se mil simulações utilizando números aleatórios gerados pelo método Monte Carlo a partir das distribuições definidas, e calculou-se os resultados repetidos da análise de custo-utilidade. A distribuição gamma foi utilizada para os parâmetros de idade, *hazard ratio*, custo, enquanto que para a incerteza dos pontos determinísticos de eficácia, compliance, proporção de homens e utilidade utilizou-se distribuições beta. O desvio padrão foi assumido em 10% em torno das médias. Matrizes de transição do Cabozantinibe e do Nivolumabe foram incluídos através de distribuições de Dirichlet.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística são apresentados sob forma de plano de custo-utilidade, cujo objetivo é mostrar a distribuição do custo e benefício incremental sob cenário de incerteza. O resultado também é apresentado sob forma de uma curva de aceitabilidade (disponibilidade a pagar), a qual mostra a probabilidade de custo-efetividade perante um determinado limiar de disposição a pagar.

3.2.9.2. *Premissas e limitações*

Certas premissas foram feitas no modelo para lidar com falta de informações específicas, adicionando assim limitações ao presente modelo.

- Inicialmente, o uso de frequências de eventos adversos derivados dos estudos clínicos METEOR e CheckMate adiciona incerteza sobre a capacidade de comparação entre esses valores.
- O uso de microcusteio para cálculo dos custos de tratamento, administração e manejo dos estados de saúde desconsidera variações de custos entre operadoras de saúde.
- Ainda, o microcusteio em torno da administração IV, tratamento de eventos adversos e manejo da doença envolve estimativas de especialistas. De forma a obter dados mais robustos, relevantes na perspectiva considerada, estudos locais serão necessários.
- A premissa de uso de nivolumabe nos pacientes com progressão da doença no modelo é feita devido à ausência de aprovação em rol das alternativas de tratamento.
- Dada a ausência de dados de distribuição de eventos adversos ao longo do tempo, os custos de eventos adversos são aplicados no ciclo 1. De forma a obter dados mais robustos, estes precisarão ser publicados a partir do RCT.

- A premissa de progressão para tensirolimo para pacientes com progressão da doença com uso de cabozantinibe ou nivolumabe é feita devido ao uso em linhas anteriores das alternativas de tratamento aprovadas em rol.
- Devido à ausência de valores de utilidade de pacientes com carcinoma renal com cada um dos eventos adversos do modelo, alguns valores foram derivados de perda de utilidade causada por eventos em pacientes com carcinoma pulmonar.

4. RESULTADOS

Os custos totais por cada comparador estão representados na Tabela 31. No tempo horizonte considerado, o custo do tratamento total foi de R\$ 513.984 para o Cabometyx® (Cabozantinibe) e de R\$ 543.243 para o comparador Nivolumabe. Assim, a diferença em custo foi de R\$ - 29.259.

Tabela 12 Custos por tratamento no modelo econômico

	Custo de tratamento (R\$)	Custo do estado de saúde (R\$)	Custo de evento adverso (R\$)	Custo total (R\$)
Nivolumabe	543.243	42.467	20.818	606.527
Cabozantinibe	513.984	42.949	13.312	570.246

A qualidade de vida por comparador está considerada na Tabela 32. No tempo horizonte considerado, a qualidade de vida total foi de 1,139 QALYs para o Cabometyx® (Cabozantinibe) e de 1,026 QALYs para o comparador Nivolumabe. Assim, a qualidade de vida incremental foi de 0,113 QALYs.

Tabela 13 Qualidade de vida por tratamento no modelo de custo-efetividade

	Sem progressão	Doença em progressão	Total QALYs
Nivolumabe	0,417	0,609	1,026
Cabozantinibe	0,690	0,449	1,139

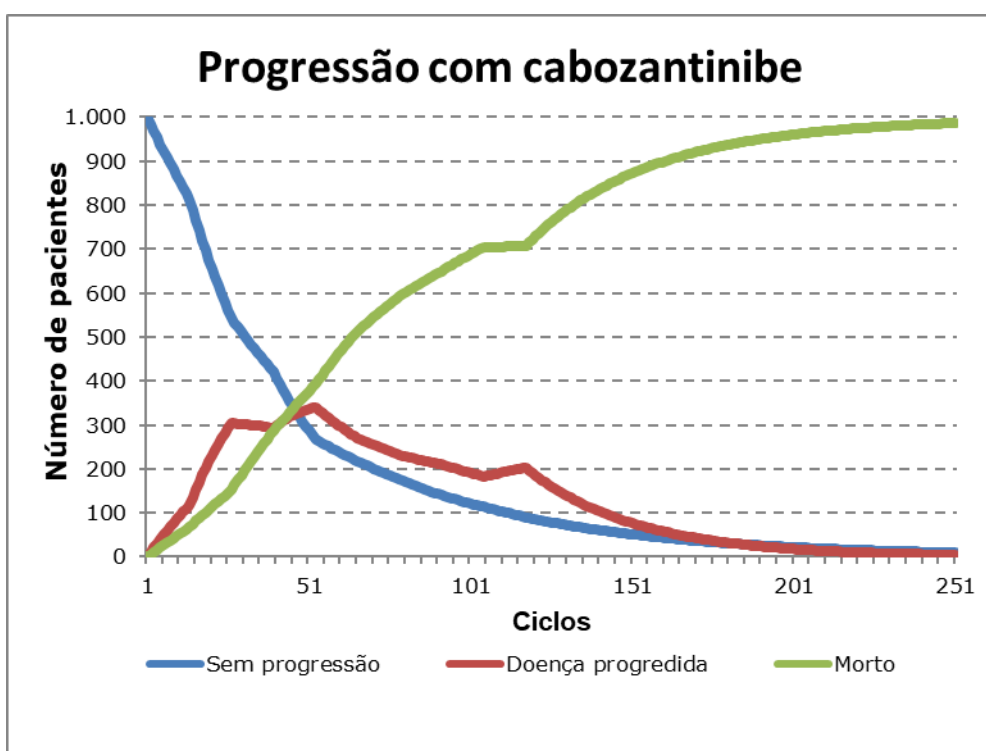
Tabela 14 Valores incrementais e RCEI

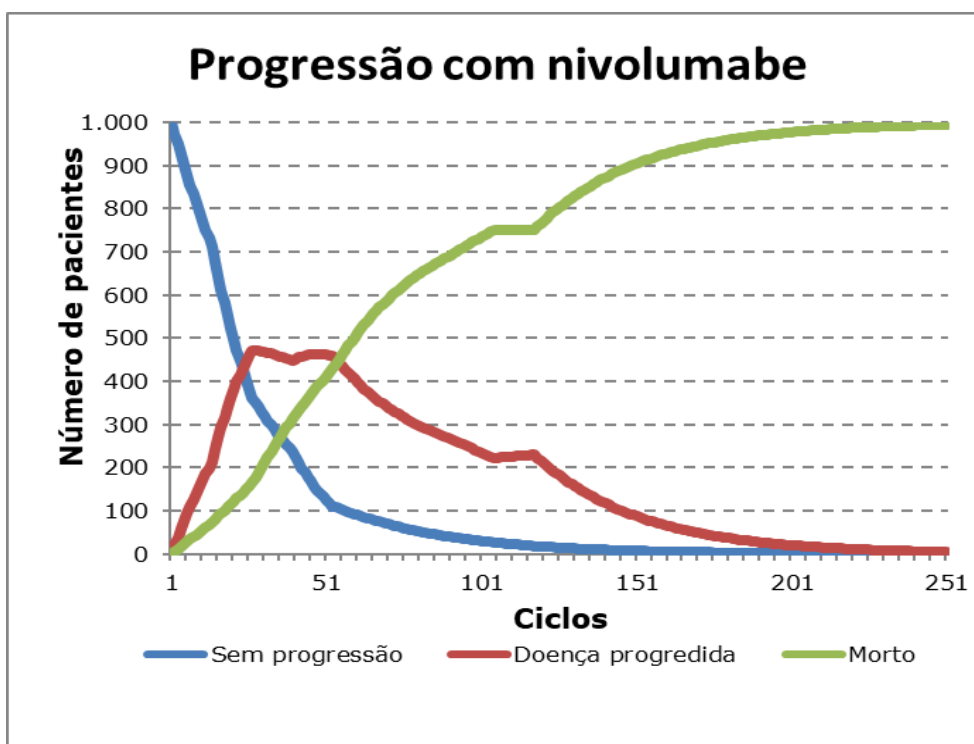
	Custos incrementais (R\$)	LYs incrementais	QALYs incrementais	RCEI (R\$) vs. base (QALYs)	RCEI (R\$) vs. incremental (QALYs)
Cabozantinibe vs. Nivolumabe	-36,281	0.129	0.113	Dominante	Dominante

Tabela 15 Proporção de pacientes após 1 ano

	Cabozantinib	Nivolumab	Diferença
Pacientes estáveis (%)	26.7%	11.0%	+15.6%
Pacientes progredidos (%)	34.0%	45.9%	-12.0%
Pacientes mortos (%)	39.3%	43.0%	-3.7%
Custos totais (R\$)	337.275.971	403.421.910	-66.145.939

Figura 2 Progressão por ciclo com cabozantinibe e nivolumabe





Assim o tratamento com Cabozantinibe foi considerado dominante, por ter como resultados, no tempo horizonte considerado, maior qualidade de vida total e menor custo total. De acordo tabela 15, o custo do cabozantinibe em pacientes sem progressão da doença é inferior, assim como os custos por evento adverso. Neste contexto, o numero de pacientes estáveis no tratamento cabozantinibe representa benefícios em termos de custos totais (R\$ -66.1 milhões) e a qualidade de vida dos pacientes.

5. CONCLUSÕES

O CCRa é um tumor altamente agressivo e é o mais letal dos carcinomas do foro urológico. No mundo inteiro, aproximadamente 403.262 novos casos de câncer de rim têm diagnóstico estimado para 2018 (2.2% de todos os cânceres), e destes, se estimam 175.098 mortes (3, 4). No Brasil, a incidência é de cerca de 3-5 casos a cada 100.000 habitantes ao ano. O CCRa é uma doença silenciosa (com mais de 50% dos casos diagnosticados de forma incidental), sendo que os sintomas em geral só surgem em uma fase tardia, quando o tumor está aumentado e metastático.

Existem tratamentos para o câncer renal, porém, para o tratamento do câncer renal avançado e metastático, as opções de tratamento disponíveis são limitadas. No sistema suplementar no Brasil, observa-se para pacientes onde o câncer de rim já está em estado avançado, com presença de metástases, o tratamento comparador disponível e coberto é o tratamento sistêmico com imunoterapia ou pelo uso de terapia-alvo costuma ser o mais indicado, especificamente o nivolumabe. Este tratamento é de administração via intravenosa e, portanto, está coberto no sistema. Recentemente, em 2018, a ANVISA aprovou um tratamento de administração oral, o cabozantinibe para pacientes adultos com carcinoma de células renais avançado, após terapia prévia com VEGF. Porém, por ser de administração oral, o cabozantinibe ainda não está disponível no sistema suplementar.

No mundo, o Cabometyx foi aprovado nos Estados Unidos e Europa em 2016 (10-12) e no Canadá em 2018 para o tratamento em segunda linha de tratamento do CCRa avançado ou metastático (13). Atualmente, o cabozantinibe está disponível em 23 países no mundo e é recomendado por todas as principais agências de ATS no mundo, entre elas o NICE, CADTH, PBAC e HAS.

O Cabometyx® (cabozantinibe) como uma nova opção de tratamento oral apresenta um ganho em sobrevida e sobrevida livre de progressão para estes pacientes CCRa, quando comparado à qualquer tratamento de CCRa atualmente aprovado para estes pacientes no sistema suplementar.

Mais dados sustentam as evidências de eficácia do Cabometyx® (cabozantinibe). Assim, uma meta-análise de rede usando curva de sobrevivência paramétrica ajustada mostra que o cabozantinibe aumenta o número de anos de vida de qualquer terapia de segunda linha disponível de acordo com a submissão pelo NICE (20). Também comparado a outras opções de tratamento, embora não disponíveis no sistema suplementar, o cabozantinibe traz um ganho em qualidade de vida ao longo do tempo em pacientes com CCRa avançado, como por exemplo comparado ao everolimus, no estudo METEOR.

Desta maneira a disponibilização de um tratamento com um medicamento de resposta rápida é essencial para um melhor prognóstico e um aumento de sobrevida destes pacientes. Cabozantinibe

traz um ganho em sobrevida e sobrevida livre de progressão quando comparado ao tratamento comparador disponível no sistema suplementar para os pacientes com CCRa e é o primeiro e único tratamento de segunda linha do CCRa avançado a mostrar benefício estatisticamente significativo entre os três principais pontos de eficácia, SG, PFS e ORR versus o padrão de tratamento em um estudo de fase III.

Além do efeito terapêutico superior, o cabozantinibe traz uma redução de custos significativa:

- O custo anual de tratamento por paciente com cabozantinibe é menor do que com nivolumabe (R\$ 409.767 vs. R\$ 552.769)
- O custo do cabozantinibe em pacientes sem progressão da doença é inferior ao comparado com nivolumabe. Os custos por evento adverso também são inferiores.

O presente dossiê, assim como outras análises feitas em parceria com a Ipsen (66), mostra que o Cabometyx® (cabozantinibe) é uma opção terapêutica com melhor perfil de eficácia comparada com nivolumabe no tratamento de pacientes adultos com carcinoma de células renais avançado, após terapia prévia com VEGF e pode ser considerado uma opção custo-efetiva.

A inclusão de Cabometyx® (cabozantinibe) ao Rol da ANS é de interesse público e privado visto que, além de trazer economia para a saúde suplementar, atenderá melhor às necessidades dos pacientes com carcinoma de células renais.

A Ipsen está empenhada em facilitar o acesso ao melhor tratamento possível para todos os pacientes brasileiros. Portanto, a Ipsen permanece à disposição da ANS e está aberta para discussão, com o objetivo comum de melhorar a situação atual dos pacientes com CCRa no Brasil.

6. ANEXO I

6.1. MATERIAIS DE ADMINISTRAÇÃO

Tabela 16 Administração via port-a-cath - nivolumabe

Administração via <i>port-a-cath</i>			
Material	Quantidade	Custo unitário	Custo Total
Máscara descartável simples	1	R\$ 0,95	R\$ 0,95
Luva estéril par	1	R\$ 1,61	R\$ 1,61
Campo estéril 40X40 para <i>port-a-cath</i>	1	R\$ 37,14	R\$ 37,14
Luva de procedimento par	1	R\$ 0,95	R\$ 0,95
Clorexidina não alcoólica 0,5%	1	R\$ 3,15	R\$ 3,15
Degermante Riohex 2%	1	R\$ 3,30	R\$ 3,30
Agulha de Huber 20X15	1	R\$ 298,41	R\$ 298,41
Hidrofílm 10X15 cm	1	R\$ 69,27	R\$ 69,27
Equipo com filtro 0,2 micras	1	R\$ 613,42	R\$ 613,42
Seringa Heparina	2	R\$ 24,51	R\$ 49,02
Seringa de 10 mL Uerlock	1	R\$ 2,50	R\$ 2,50
Seringa de 20 mL Uerlock	5	R\$ 7,35	R\$ 36,75
Seringa de 5 mL Uerlock	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70
SF 0,9% 10 mL	10	R\$ 5,45	R\$ 54,50
SF 0,9% 250 mL	2	R\$ 4,91	R\$ 9,82
Agulha 40X12	10	R\$ 1,08	R\$ 10,80
Compressa de gase estéril 7,5 X7,5 com 10 unidades	1	R\$ 3,25	R\$ 3,25
Avental estéril com punho para manipulação e adm.	1	R\$ 15,75	R\$ 15,75
Equipo	1	R\$ 35,00	R\$ 35,00
Curativo pós punção	1	R\$ 0,11	R\$ 0,11

Tabela 17 Administração via acesso venoso periférico - Nivolumabe

Administração via acesso venoso periférico			
Material	Quantidade	Custo unitário	Custo Total
Máscara descartável simples	1	BRL 0,95	BRL 0,95
Luva de procedimento par	1	BRL 0,95	BRL 0,95
Sache alcool swab 70%	1	BRL 2,27	BRL 2,27
Cateter periférico 24 G	1	BRL 33,05	BRL 33,05
Curativo transparente para acesso periférico	1	BRL 14,55	BRL 14,55
Equipo com filtro 0,2 micras	1	BRL 613,42	BRL 613,42
Seringa de 10 mL Uerlock	1	BRL 2,50	BRL 2,50
Seringa de 20 mL Uerlock	5	BRL 7,35	BRL 36,75
Seringa de 5 mL Uerlock	2	BRL 1,85	BRL 3,70
SF 0,9% 10 mL	10	BRL 5,45	BRL 54,50
SF 0,9% 250 mL	2	BRL 4,91	BRL 9,82
Agulha 40X12	10	BRL 1,08	BRL 10,80
Equipo	1	BRL 35,00	BRL 35,00
Curativo pós punção	1	BRL 0,11	BRL 0,11

6.2. TAXAS DE ADMINISTRAÇÃO

Tabela 18 Taxas de terapia oncológica

Taxas de terapia oncológica			
Taxa	Quantidade	Custo unitário	Total
Terapia oncológica - planejamento e 1º dia de tratamento	1	BRL 164,50	BRL 164,50
Terapia oncológica - por dia subsequente de tratamento	1	BRL 41,50	BRL 41,50

6.3. EVENTOS ADVERSOS

6.3.1. Anemia

Custos de manejo da doença por evento ajustado		
Anemia	Unidade aberta	R\$ 196,71
	Pronto-socorro	R\$ -
	Ambulatório	R\$ 287,28
	TOTAL	R\$ 483,99

6.3.2. Diarreia

Custos de manejo da doença por evento ajustado		
Diarréia	Unidade aberta	R\$ -
	Pronto-socorro	R\$ 35,99
	Ambulatório	R\$ 17,69
	TOTAL	R\$ 53,68

6.3.3. Fadiga

Custos de manejo da doença por evento ajustado		
Fadiga	Unidade aberta	R\$ -
	Pronto-socorro	R\$ -
	Ambulatório	R\$ -
	TOTAL	R\$ -

6.3.1. Hipertensão

Custos de manejo da doença por evento ajustado		
Hipertensão	Unidade aberta	R\$ -
	Pronto-socorro	R\$ -
	Ambulatório	R\$ -
	TOTAL	R\$ -

6.3.2. Hipomagnesemia

Custos de manejo da doença por evento ajustado		
Hipomagnesemia	Unidade aberta	R\$ 155,62
	Pronto-socorro	R\$ -
	Ambulatório	R\$ -
	TOTAL	R\$ 155,62

6.3.3. Eritrodisestesia palmo-plantar

Custos de manejo da doença por evento ajustado		
Eritrodisestesia palmo-plantar	Unidade aberta	R\$ -
	Pronto-socorro	R\$ -
	Ambulatório	R\$ -
	TOTAL	R\$ -

6.3.1. Dispneia

Custos de manejo da doença por evento ajustado		
Dispneia	Unidade aberta	R\$ -
	Pronto-socorro	R\$ 44,79
	Ambulatório	R\$ 26,09
	TOTAL	R\$ 70,88

6.3.1. Hiperglicemia

Custos de manejo da doença por evento ajustado		
Hiperglicemia	Unidade aberta	R\$ -
	Pronto-socorro	R\$ -
	Ambulatório	R\$ -
	TOTAL	R\$ -

6.3.1. Pirexia

Custos de manejo da doença por evento ajustado		
Pirexia	Unidade aberta	R\$ -
	Pronto-socorro	R\$ -
	Ambulatório	R\$ -
	TOTAL	R\$ -

6.3.1. Proteinuria

Custos de manejo da doença por evento ajustado		
Proteinuria	Unidade aberta	R\$ -
	Pronto-socorro	R\$ -
	Ambulatório	R\$ -
	TOTAL	R\$ -

6.3.1. Estomatite

Custos de manejo da doença por evento ajustado		
Estomatite	Unidade aberta	R\$ -
	Pronto-socorro	R\$ -
	Ambulatório	R\$ 84,45
	TOTAL	R\$ 84,45

6.3.1. Perda de peso

Custos de manejo da doença por evento ajustado		
Perda de peso	Unidade aberta	R\$ -
	Pronto-socorro	R\$ -
	Ambulatório	R\$ -
	TOTAL	R\$ -

6.3.1. Perda de apetite

Custos de manejo da doença por evento ajustado		
Perda de apetite	Unidade aberta	R\$ -
	Pronto-socorro	R\$ -
	Ambulatório	R\$ -
	TOTAL	R\$ -

6.3.1. Pulmonite

Custos de manejo da doença por evento ajustado		
Pneumonia	Unidade aberta	R\$ 323,79
	Pronto-socorro	R\$ 207,64
	Ambulatório	R\$ 24,48
	TOTAL	R\$ 555,92

6.3.1. Aumento de transaminases

Custos de manejo da doença por evento ajustado		
Aumento de transaminases	Unidade aberta	R\$ -
	Pronto-socorro	R\$ -
	Ambulatório	R\$ -
	TOTAL	R\$ -

6.3.1. Hipertrigliceridemia

Custos de manejo da doença por evento ajustado		
Hipertrigliceridemia	Unidade aberta	R\$ -
	Pronto-socorro	R\$ -
	Ambulatório	R\$ -
	TOTAL	R\$ -

6.3.1. Dor abdominal

Custos de manejo da doença por evento ajustado		
Dor abdominal	Unidade aberta	R\$ -
	Pronto-socorro	R\$ -
	Ambulatório	R\$ -
	TOTAL	R\$ -

6.3.1. Dor nas costas

Custos de manejo da doença por evento ajustado		
Dor nas costas	Unidade aberta	R\$ -
	Pronto-socorro	R\$ -
	Ambulatório	R\$ -
	TOTAL	R\$ -

7. REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30.
2. Powles T, Albiges L, Staehler M, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH, et al. Updated European Association of Urology Guidelines: Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. *European urology*. 2018;73(1):311-5.
3. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *European urology*. 2018.
4. International Agency for Research on Cancer. New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018. 2018.
5. Ministério da Saúde MS. Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais. . Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
6. Kumar A, Kumari N, Gupta V, Prasad R. Renal Cell Carcinoma: Molecular Aspects. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB*. 2018;33(3):246-54.
7. Bex A, Larkin J, Voss M. Challenging the treatment paradigm for advanced renal cell carcinoma: a review of systemic and localized therapies. *American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology Annual Meeting*. 2015:e239-47.
8. Hoff PMG. *Tratado de Oncologia* 1ed: Atheneu; 2013.
9. Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. *Current oncology reports*. 2013;15(2):76-82.
10. Abdelaziz A, Vaishampayan U. Cabozantinib for Renal Cell Carcinoma: Current and Future Paradigms. *Current treatment options in oncology*. 2017;18(3):18.
11. US Food and Drug Administration FDA. Cabozantinib.
12. European Medicines Agency EMA. Cabozantinib [Available from: www.ema.europa.eu].
13. Government of Canada. Drug Products - Cabozantinib. 2018.
14. Resolução RE N. 2802, de 10 de outubro de 2018 (2018).
15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1006-12.
16. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0: Cochrane 2011.
17. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Bhayani S, Bro WP, Chang SS, et al. *Kidney Cancer, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. 2018.

18. Muglia VF, Prando A. Carcinoma de células renais: classificação histológica e correlação com métodos de imagem. *Radiol Bras.* 2015;48(3):166-74.
19. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v58-v68.
20. Elsada A, Adler AI. NICE guidance on cabozantinib for previously treated advanced renal cell carcinoma. *The Lancet Oncology.* 2017;18(9):1153-4.
21. UICC Global Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumors.
22. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *European urology.* 2015;67(5):913-24.
23. Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, et al. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. *The open dentistry journal.* 2010;4:84-91.
24. Amzal B, Fu S, Meng J, Lister J, Karcher H. Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: A network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184423.
25. Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, Karner C, Kew K, Bacelar M, et al. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England).* 2018;22(6):1-278.
26. Hale P, Hahn AW, Rath N, Pal SK, Haaland B, Agarwal N. Treatment of metastatic renal cell carcinoma in older patients: A network meta-analysis. *Journal of geriatric oncology.* 2018.
27. Wiecek W, Karcher H. Nivolumab versus Cabozantinib: Comparing Overall Survival in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *PLoS One.* 2016;11(6):e0155389.
28. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine.* 2015;373(19):1814-23.
29. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2016;17(7):917-27.
30. Escudier B, Powles T, Motzer RJ, Olencki T, Aren Frontera O, Oudard S, et al. Cabozantinib, a New Standard of Care for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma and Bone

Metastases? Subgroup Analysis of the METEOR Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(8):765-72.

31. Motzer RJ, Escudier B, Powles T, Scheffold C, Choueiri TK. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *British journal of cancer*. 2018;118(9):1176-8.

32. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *British journal of cancer*. 2018.

33. Procopio G, Prisciandaro M, Iacovelli R, Cortesi E, Fornarini G, Facchini G, et al. Safety and Efficacy of Cabozantinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma: Real-World Data From an Italian Managed Access Program. *Clinical genitourinary cancer*. 2018;16(4):e945-e51.

34. Prisciandaro M, Ratta R, Massari F, Fornarini G, Caponnetto S, Iacovelli R, et al. Safety and Efficacy of Cabozantinib for Metastatic Nonclear Renal Cell Carcinoma: Real-world Data From an Italian Managed Access Program. *American journal of clinical oncology*. 2018.

35. Lemke E, Shah AY, Chandramohan A, Campbell MT, VanAlstine M, Jonasch E. Real-world experience with cabozantinib in metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC). *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(6-suppl).

36. de Liano AG, Venugopal B, Fife K, Khasti L, Symeonides SN, Pettinger C. Cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Real world experience from the UK. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15 suppl).

37. Grassi P, Verzoni E, Mennitto A, Procopio G. Cabozantinib in advanced renal cell carcinoma: a METEOR impact on clinical practice. *Translational andrology and urology*. 2016;5(6):974-6.

38. NICE. Cabozantinib for previously treated advanced renal cell carcinoma - Technology appraisal guidance [TA463]. In: NHS, editor. www.nice.org.uk/guidance: Health Do; 2017.

39. CADTH. Cabozantinib for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CCRa) who have received prior therapy [pCODR 10123]. In: pCODR, editor. <https://www.cadth.ca/cabozantinib-advanced-renal-cell-carcinoma-details2017>.

40. PBAC. Cabozantinib for patients with Stage IV (unresectable) clear cell variant CCRa, whose disease is progressive following first-line treatment with a TKI - Technology appraisal application. In: PBS, editor. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-12/cabozantinib-psd-december-20172017>.

41. HAS. Cabozantinib for adults with advanced renal carcinoma after vascular endothelium growth factor (VEGF) receptor targeted therapy. In: HAS, editor. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2736733/fr/cabometyx-cabozantinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase2017.

42. Meng J, Lister J, Vataire A-L, Casciano R, Dinét J. Cost-effectiveness comparison of cabozantinib with everolimus, axitinib, and nivolumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma following the failure of prior therapy in England. ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR. 2018;10:243.
43. Lister J, Vataire A, Amzal B, Dinét J, Meng J, Karcher H, et al. Cost-Effectiveness in England of Cabozantinib for Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma (ARCC) After Failure of Prior Therapy. Value in Health. 2017;20(9):A441.
44. Lister J, Vataire A, Amzal B, Dinét J, Meng J, Karcher H, et al. The Comparative Cost-Effectiveness of Cabozantinib, Everolimus and Axitinib in Advanced Renal Cell Carcinoma (ARCC) After Failure of Prior Therapy: Scottish Perspective. Value in Health. 2017;20(9):A440.
45. Hart L, Carlson J, editors. AN ECONOMIC EVALUATION OF CABOZANTINIB VS. EVEROLIMUS IN THE SECOND-LINE TREATMENT OF ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA. VALUE IN HEALTH; 2017: ELSEVIER SCIENCE INC 360 PARK AVE SOUTH, NEW YORK, NY 10010-1710 USA.
46. Kim S HS, Kim H, Suh HS. COST-EFFECTIVENESS OF CABOZANTINIB FOR PATIENTS WITH ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA AFTER FAILURE OF PRIOR THERAPY IN SOUTH KOREA. Value in Health; November, 2018; Barcelona, Spain: Pusan National University; 2018.
47. ANVISA. Bula para o profissional de saúde. Cabometyx. Bulário eletrônico 2018.
48. Vianna C, Caetano R, Ugá M. Diretrizes metodológicas para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde. 2009.
49. Saúde Md. Carcinoma de células renais. 201.
50. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica S. Recomendações para o Tratamento do Câncer Renal. 2017.
51. NICE. Lenvatinib with everolimus for previously treated advanced renal cell carcinoma - Technology appraisal guidance [TA498]. In: NHS, editor. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta498/>: Health Do; 2018.
52. NICE. Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma 2009 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta178>].
53. NICE. Everolimus for advanced renal cell carcinoma after previous treatment 2017 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta432>].
54. NICE. Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma 2017 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta417>].

55. Elbasha EH, Chhatwal J. Theoretical foundations and practical applications of within-cycle correction methods. *Medical Decision Making*. 2016;36(1):115-31.
56. Nivolumab (Opdivo) plus Ipilimumab (Yervoy) for Advanced Renal Cell Carcinoma. pan-Canadian Oncology Drug Review; 2018.
57. Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health economics*. 2006;15(12):1295-310.
58. Schmidt E, Lister J, Neumann M, Wiecek W, Fu S, Vataire A-L, et al. Cabozantinib Versus Standard-of-Care Comparators in the Treatment of Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma in Treatment-naïve Patients: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Targeted oncology*. 2018;13(2):205-16.
59. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(19):1803-13.
60. Amdahl J, Diaz J, Park J, Nakhaipour H, Delea T. Cost-effectiveness of pazopanib compared with sunitinib in metastatic renal cell carcinoma in Canada. *Current Oncology*. 2016;23(4):e340.
61. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2010 2010 [Available from: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default.shtm>].
62. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018.
63. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin D, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*. 2018.
64. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(8):722-31.
65. GLOBOCAN: Cancer Today [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2018.