

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

Dr. Renan Orsati Clara

**Gerente Geral
Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SBOC**

São Paulo
2019

Dr. Renan Orsati Clara

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

Revisão sistemática 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.	INTRODUÇÃO	6
3.1.	Objetivo	7
3.2.	Carcinoma de Células Renais	7
3.3.	Epidemiologia	8
3.4.	Descrição Clínica, Diagnóstico e Estadiamento	8
3.5.	Tratamentos Disponíveis e Diretrizes Terapêuticas	12
3.6.	Custos.....	17
4.	MÉTODOS PARA REVISÃO SISTEMÁTICA	18
5.	RESULTADOS	23
5.1.	Revisão Sistemática	23
5.2.	Resumo das evidências – ensaios clínicos	28
5.2.1.	METEOR trial	31
5.3.	Resumo das evidências – revisões sistemáticas	39
5.3.1.	Amzal <i>et al.</i> , 2017.....	40
5.3.2.	Edwards <i>et al.</i> , 2018.....	42
5.3.3.	Hale <i>et al.</i> , 2018	45
5.3.4.	Wiecek <i>et al.</i> , 2016	47
5.4.	REVISÃO DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS	49
5.4.1.	Procopio <i>et al.</i> , 2018.....	49
5.4.2.	Prisciandaro <i>et al.</i> , 2018.....	51
5.4.3.	Lemke <i>et al.</i> , 2018.....	53
5.4.4.	De Liano <i>et al.</i> , 2018.....	54
6.	DISCUSSÃO	56
7.	CONCLUSÕES	59
8.	Anexo I	60
9.	REFERÊNCIAS.....	66

1. ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 24 Administração via port-a-cath - nivolumabe.....**Erro! Indicador não definido.**

Tabela 25 Administração via acesso venoso periférico - Nivolumabe**Erro! Indicador não definido.**

Tabela 26 Taxas de terapia oncológica.....**Erro! Indicador não definido.**

2. ABREVIATURAS

1L – primeira linha

2L – segunda linha

ATS – avaliação de tecnologias em saúde

BIA – análise de impacto orçamentário

BRL – real brasileiro

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

CEA – análise de custo-efetividade

CUA – análise de custo-utilidade

EA – evento adverso

EUR – euro europeu

HR – *hazard ratio*

IC – intervalo de confiança

ICER – 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. INTRODUÇÃO

O carcinoma de células renais (RCC) é o tumor sólido mais frequente do rim, correspondendo a 90-95% dos tumores renais primários malignos. Esse carcinoma ocorre a partir de uma transformação anormal das células renais e representa cerca de 2% a 3% de todos os cânceres. Sua incidência é maior em países ocidentais e no gênero masculino (2/3 dos casos), e apresenta a mais elevada taxa de mortalidade dentro dos tumores urológicos (1, 2).

As causas para o desenvolvimento do RCC ainda não foram completamente elucidadas, porém dentre os fatores de risco destacam-se idade avançada, tabagismo, obesidade e hipertensão. O uso de técnicas de imagem, como ecografia e tomografia axial computadorizada (TAC), possibilitou um aumento na detecção de casos de RCC, que usualmente são diagnosticados incidentalmente em exames urológicos. A classificação histológica do RCC é de extrema importância, uma vez que os diferentes subtipos histológicos têm implicações prognósticas e terapêuticas. Cerca de 85% dos casos de RCC são do tipo histológico de células claras (3, 4).

Ao contrário de outros tumores, o RCC responde mal aos tratamentos oncológicos convencionais como quimioterapia e radioterapia. Em geral, a remoção completa do RCC pela nefrectomia radical (remoção do rim, glândula adrenal e de linfonodos regionais) é o padrão terapêutico curativo para tumores limitados ao rim ao diagnóstico (45% dos pacientes). Em RCC de menores proporções, pode ser uma opção a nefrectomia parcial preservadora dos néfrons (remoção apenas do tumor com uma margem de segurança). Entretanto, 25% dos pacientes já apresentam metástases ao diagnóstico necessitando tratamento sistêmico imediato com imunoterapia ou terapias-alvo inibidoras da angiogênese que podem levar ao controle e regressão da doença (1).

Dentre essas novas terapias-alvo destaca-se o cabozantinibe, uma nova droga-alvo com capacidade única de inibição de 3 receptores tirosinoquinases que são chaves para o desenvolvimento do câncer renal: VEGF(1,2,3), AXL e MET. Devido à sua ação simultânea nessas 3 vias celulares importantes, o cabozantinibe consegue sobrepujar a resistência à inibição do VEGFR com boa resposta terapêutica, mesmo em pacientes com doença mais avançada e pior prognóstico (5). Em 2016, o cabozantinibe foi aprovado para o tratamento em segunda linha do RCC avançado ou metastático tanto nos Estados Unidos como na Europa (5, 6) e em 2018 foi aprovado no Canadá (7). Em 2017 foi novamente aprovado pelo FDA como primeira linha de tratamento para RCC avançado ou metastático e em 2018 pela Europa. No dia 15/10/2018 foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (8) e no dia 15/01/2019 foi publicado o preço pela CMED.

Assim, o presente documento compila uma explanação breve do RCC em termos clínicos e epidemiológicos, bem como dos principais protocolos de tratamento disponíveis, e apresenta uma

revisão qualitativa da literatura sobre a eficácia e a segurança do cabozantinibe em pacientes adultos com RCC avançado ou metastático com uso prévio de outro inibidor de VEGFR, com discussão sobre evidências publicadas em ensaios clínicos, revisões sistemáticas e estudos observacionais.

3.1. OBJETIVO

O objetivo deste documento é avaliar a eficácia e segurança do cabozantinibe no tratamento de pacientes adultos com RCC avançado ou metastático que tenham feito uso prévio de inibidor do VEGFR. A avaliação foi realizada por meio da identificação e síntese qualitativa de evidências científicas disponíveis provenientes de ensaios clínicos fases II-III e de revisões sistemáticas (com ou sem metanálise). Além disso, uma revisão narrativa simples de estudos observacionais publicados sobre o tema também foi conduzida para reunir evidências de mundo-real sobre o tema.

A revisão sistemática da literatura foi conduzida de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e *Cochrane Collaboration*.

3.2. CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIAS

O RCC é reconhecido como uma família de carcinomas derivados do epitélio tubular, mas que exibem aspectos morfológicos distintos, resultantes de diferentes anormalidades genéticas. Os RCC são responsáveis por cerca de 3% de todos os cânceres sendo a terceira neoplasia mais comum do trato geniturinário, seguindo os tumores de próstata e bexiga. Porém, apresenta as taxas mais elevadas de mortalidade (cerca de 40-50% dos casos) dentro dos tumores urológicos (9).

O prognóstico da doença está claramente associado ao estadiamento clínico. Doença com extensão extra renal, invasão ganglionar ou metástase (com frequência envolvendo linfonodos, pulmões, glândulas adrenais, fígado, ossos, cérebro) estão associadas a baixas taxas de sobrevida em 5 anos. Esses tumores apresentam boas taxas de resposta à imunoterapia e à terapia-alvo. Por outro lado, apresentam baixa eficácia frente à radio ou quimioterapias (10).

3.3. EPIDEMIOLOGIA

O RCC é um tumor altamente agressivo, e é o mais letal dos carcinomas do foro urológico. Aproximadamente 85% dos casos de RCC são do tipo histológico de células claras, dos quais 45% apresentam o tumor localizado e limitado ao rim ao diagnóstico e podem ser curados com a nefrectomia. Cerca de 30% são localmente invasivos, sendo submetidos à nefrectomia 60% destes pacientes. Entretanto, 25% dos pacientes com RCC de células claras já apresentam metástases ao diagnóstico necessitando tratamento sistêmico imediato (3). A distribuição é variável em nível mundial, com taxas mais elevadas na Europa e América do Norte, sendo mais prevalente entre os homens (dois homens para cada mulher) e em pacientes entre 50 e 70 anos de idade (10).

No mundo inteiro, aproximadamente 403.262 novos casos de câncer de rim têm diagnóstico estimado para 2018 (2.2% de todos os cânceres), sendo que do total de portadores da doença, 175.098 mortes foram registradas (2). No Brasil, a incidência é de cerca de 3-5 casos a cada 100.000 habitantes ao ano. De acordo com a *American Cancer Society*, apenas em 2018, mais de 63 mil casos de câncer de rim são esperados nos Estados Unidos, sendo 67% deles em homens, dos quais 23% são fatais. A sobrevida aos cinco anos para pacientes com doença confinada ao rim é de 70% a 90%. Doença com extensão extra renal, invasão ganglionar ou metástases estão associadas a baixas taxas de sobrevida em cinco anos (15 a 25%) (3).

3.4. DESCRIÇÃO CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

As causas de RCC ainda não estão completamente elucidadas. Sabe-se que o tumor tem início com a mutação de algumas células renais. Os fatores de risco incluem tabagismo - que dobra o risco (em 20% a 30% dos pacientes) da doença - obesidade, hipertensão, uso excessivo de fenacetina, doença cística renal adquirida em pacientes em diálise, exposição a certas substâncias (corantes radiopacos, cádmio) e síndromes familiares (doença de von Hippel-Lindau) (6, 18).

O RCC é uma doença silenciosa (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. Alguns sinais e sintomas mais comuns incluem hematúria micro ou macroscópica, dor no flanco e massa palpável, além de febre de origem indeterminada. Algumas vezes (20-30% dos casos) o paciente apresenta síndromes paraneoplásicas (hipertensão, perda de peso, neuromiopatia, anemia, policitemia, amiloidose) (4). A maioria dos casos de RCC é diagnosticada de forma incidental no momento da avaliação de algum outro problema de saúde ou *check-up* de rotina.

Em geral, um conjunto de exames podem ser aplicados para a detecção da doença: exames de sangue e de urina, exames de imagem (ultrassom, TAC e ressonância magnética), e biópsia. A classificação histológica do RCC é de extrema importância para determinação dos subtipos histológicos, tendo implicações prognósticas e terapêuticas (9). Uma das classificações mais utilizadas é a UICC TNM para o estadiamento da doença, que é um sistema de base anatômica que registra a extensão nodal primária e regional do tumor e a ausência ou presença de metástases (Tabela 1) (10).

- Categoria T = descreve o local do tumor primário
- Categoria N = descreve o envolvimento dos linfonodos regionais
- Categoria M = descreve a presença ou não de metástase distante

Tabela 1. Sistema de classificação TNM para RCC

Tumor Primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não existe evidência do tumor primário
T1	O tumor tem até 7 cm de diâmetro e está contido no rim.
T1a	O tumor tem até 4 cm de diâmetro e está contido no rim.
T1b	O tumor tem entre 4 cm e 7 cm de diâmetro e está contido no rim.
T2	O tumor tem mais do que 7 cm de diâmetro e está contido no rim.
T2a	O tumor tem entre 7 cm e 10 cm de diâmetro e está contido no rim.
T2b	O tumor tem mais do que 10 cm de diâmetro e está contido no rim.
T3	O tumor está invadindo a veia principal ou o tecido em torno do rim, mas não atingiu a glândula adrenal ou a fáscia de Gerota (camada fibrosa que envolve o rim e o tecido adiposo nas proximidades)
T3a	O tumor invadiu a veia principal ou o tecido adiposo em torno do rim.
T3b	O tumor invadiu a veia cava (que leva sangue ao coração) dentro do abdome.
T3c	O tumor invadiu a veia cava dentro do tórax e está invadindo a parede da veia cava.
T4	O tumor se disseminou para além da fáscia de Gerota. O tumor pode ter invadido a glândula adrenal.
Linfonodos regionais (N)	
NX	Os linfonodos próximos não podem ser avaliados.
N0	Não disseminou para os linfonodos próximos.
N1	O câncer se disseminou para os linfonodos próximos.
Metástase à Distância (M)	
M0	O câncer não disseminou para os linfonodos, órgãos ou tecidos distantes.
M1	O câncer se disseminou para os linfonodos e outros órgãos, como pulmões, ossos, fígado ou cérebro.

A partir dessa classificação, o RCC é agrupado em quatro estágios principais, que variam conforme a extensão e malignidade do tumor (9, 10):

- Estágio I (T1, N0, M0): o tumor pode ter cerca de 7 cm de diâmetro e está confinado ao rim.
- Estágio II (T2, N0, M0): o tumor é maior (>7 cm), mas ainda está confinado ao rim.
- Estágio III (T3, N0, M0 ou T3, N1, M0): o tumor aumenta de tamanho e se expande para além do rim, atinge o tecido que circunda o órgão, podendo se propagar até nódulo linfático próximo.
- Estágio IV (T4, qualquer N, M0 ou qualquer T, qualquer N, M1): o tumor se espalha para múltiplos nódulos linfáticos ou, ainda, para partes distantes do corpo, com metástase.

Outro sistema de estadiamento utilizado é o UCLA (Sistema Integrado da Universidade da Califórnia – Los Angeles), um pouco mais complexo do que o anterior. Para além do estágio do câncer, esse sistema leva em consideração o estado de saúde geral do paciente e a graduação Fuhrman do tumor (sistema de classificação histopatológica nuclear mais comum e utilizado mundialmente, que classifica em grau 1 a 4). Esses fatores são combinados para dividir os indivíduos em grupos de baixo, intermediário e alto risco (4, 9).

O estadiamento da doença é um importante prognóstico da sobrevida, sendo que alguns fatores estão relacionados com um menor tempo de sobrevida para pacientes com RCC, como altos níveis de lactato desidrogenase sanguínea (LDH), altos níveis de cálcio no sangue, anemia, doença disseminada para dois ou mais órgãos, menos de um ano desde o diagnóstico até a necessidade de um tratamento sistêmico e estado geral de saúde ruim. Pacientes que não têm nenhum desses fatores são considerados como baixo risco. Aqueles que têm um ou dois fatores são considerados como risco intermediário e os que têm três ou mais fatores são considerados como alto risco (3).

O RCC inclui quatro subtipos histológicos geneticamente diferentes e mais frequentes:

- Convencional (células claras) (75–90%);
- Papilar ou papilífero (10–15%);
- Cromofóbico (4–5%);
- Carcinoma de tubo ou ducto coletor (1%).

A Tabela 2 apresenta informações resumidas sobre os principais subtipos histológicos de RCC (10).

Tabela 2. Informações sobre os principais subtipos histológicos de RCC

Subtipo	Incidência	Origem, Histologia	Idade	Padrão de sinal/Densidade	Comportamento biológico	Padrão hemodinâmico após contraste	Associações e predisposições
Células claras	75%	Néfron proximal, epitélio tubular	Acima de 50 anos	Sinal heterogêneo	Agressivo, de acordo com o estágio, grau de Furhman e alterações sarcomatoides	Hipervascular	Von Hioppel-Lindau (25-45%), esclerose tuberosa (2%)
Papilífero	10%	Néfron distal, epitélio tubular	Acima de 50 anos	Baixo sinal T2, hipodenso	Agressivo, de acordo com o estágio, grau de Furhman e alterações sarcomatoides	Hipovascular	RCC papilífero hereditário
Cromóforo	5%	Néfron distal, células intercalares dos túbulos distais	Acima de 50 anos	Hipodenso, sinal intermediário	Baixa mortalidade (10%)	Hipovascular	Síndrome de Birt-Hogg-Dubé (em associação com oncocitomas)
Cístico-sólido	1-4%	Semelhante ao células claras, sem nódulos sólidos	Quarta e quinta décadas de vida	Alto sinal T2, densidade líquida	Indolente, sem metástases	Realce de porções sólidas e septos	Predomínio no gênero masculino
Dutos coletores (Bellini)	1%	Túbulos coletores	Acima de 50 anos	Baixo sinal T2, heterogêneo	Muito agressivo, mortalidade de 70% em 2 anos	Hipovascular	Discreto predomínio no gênero masculino
Medular	1%	Néfron distal	Segunda e terceira décadas de vida	Heterogêneo, infiltrativo	Extremamente agressivo	Hipovascular	Associado à anemia falciforme
Translocação Xp1	Raro	Néfron distal/proximal, pode se assemelhar ao papilífero ou células claras	Crianças (primeira infância)	Hipodenso, sinal intermediário T2	Indolente	Hipovascular	Gene TFE3 envolvido em sua gênese
Tubulomucinoso e de células fusiformes	Raro	Néfron distal, células tubulares	Quarta e quinta décadas de vida	Discreto, hipsinal T2, pode ter cicatriz central	Crescimento lento, metástases raras	Hipovascular	Predomínio no gênero feminino
Associado à neuroblastoma	Raro	Epitélio tubular proximal	Adolescência (média 13 anos)	Hipodenso, sinal intermediário T2	Indolente	Hipovascular	História pregressa de neuroblastoma
Não classificado	4-6%	Variável	Variável	Variável	Alta mortalidade	Variável	-

Características epidemiológicas, histológicas e de imagem.

Fonte: Muglia *et al.*, 2015 (18)

3.5. TRATAMENTOS DISPONÍVEIS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

A principal intervenção curativa (e primária) para RCC descrita em diretrizes terapêuticas nacionais e internacionais é a cirurgia (1, 3, 9, 10). Além disso, em pacientes com câncer em estado avançado com metástases, tratamentos sistêmicos com imunoterapia ou terapias-alvo têm sido indicados. Esses medicamentos (associados ou não à cirurgia) podem levar ao controle e regressão da doença (1).

3.5.1. Cirurgia

A nefrectomia radical, que é a retirada do rim, da glândula adrenal e de linfonodos regionais, é o tratamento tradicional e o mais indicado para casos de tumores limitados aos rins. Atualmente, a nefrectomia parcial, com a remoção apenas do tumor com uma margem de segurança, tem sido preferida à remoção completa do rim comprometido (10).

3.5.2. Casos avançados - terapias

Para os pacientes que apresentam o câncer de rim já em estado avançado ou metastático (RCC avançado, metastático), o tratamento é mais difícil, porém ainda possível. Para esses casos, o tratamento sistêmico com imunoterapia ou pelo uso de terapia-alvo costuma ser o mais indicado. Esses medicamentos, associados ou não ao tratamento cirúrgico (dependendo muito do caso do paciente) podem levar ao controle e à regressão da doença. Ao contrário de muitos outros tumores, o câncer de rim responde muito mal aos tratamentos oncológicos convencionais (quimioterapia ou radioterapia) (3).

Citocinas

O uso de interferon (IFN) e interleucina 2 (IL-2) foram os tratamentos de primeira linha para os pacientes com RCC metastático até o desenvolvimento das terapias-alvo (antiangiogênicos e inibidores da via de sinalização de proteínas). O INF e IL-2 são citocinas não específicas, com uma ação presumida pela estimulação de resposta imunológica antitumoral. Apresentam taxa de resposta baixa (5% a 20%) e SLP e SG modestas (mediana de 12 meses). Atualmente, têm sido mais empregadas como terapias associadas às terapias-alvo. Além disso, como outros adjuvantes paliativos, é possível utilizar citotóxicos (5-fluoruracil, capecitabina, doxorrubicina, gencitabina e vimblastina) (9, 10).

Terapias-alvo

Nos últimos anos, identificou-se que no RCC há uma alta expressão de fatores de transcrição induzidos por hipóxia (*hypoxia inducible factor* – HIF) que estimulam múltiplos fatores de crescimento, dentre eles o fator estimulador de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor* - VEGF), o fator de crescimento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor* - PDGF) e da via de sinalização da proteína mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Diante da importância do VEGF na angiogênese tumoral, vários agentes foram desenvolvidos para inibir ou bloquear sua atividade e estão sendo utilizados como primeira, segunda e posteriores linhas de tratamento.

- Antiangiogênicos (por exemplo: sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe, axitinibe, bevacizumabe, cabozantinibe);
- Inibidores da via de sinalização mTOR (por exemplo: everolimo, tensirolimo).

A Figura 1 ilustra o algoritmo de tratamento de pacientes com RCC com as opções terapêuticas (terapias-alvo) disponíveis para uso como primeira, segunda ou posteriores linhas em pacientes que não passam por cirurgia de acordo com o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). Os principais mecanismos de ação dessas moléculas estão descritos abaixo:

- **Pazopanibe:** inibidor da angiogênese com alvo para receptores do fator estimulador de crescimento endotelial vascular (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3).
- **Sunitinibe:** inibidor de vários receptores de tirosina quinase, incluindo receptores VEGF (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3).
- **Sorafenibe:** inibe múltiplas isoformas de serina / treonina quinases intracelulares (RAF - *rapidly accelerated fibrosarcoma kinases*) e também outros receptores de tirosinas quinases (VEGFR-2, VEGFR-3, FLT-3, c-KIT).
- **Axitinibe:** inibe receptores do fator de crescimento endotelial (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), e também receptores c-KIT e de PDGF
- **Bevacizumabe:** é um anticorpo monoclonal recombinante que se liga e neutraliza o VEGF-A circulante. Recomendado ser utilizado em associação com INF para tratamento de RCC.
- **Tensirolimo:** é um inibidor da proteína mTOR, que regula os micronutrientes, o crescimento celular, a apoptose e a angiogênese.
- **Everolimo:** inibidor de proteína mTOR, que regula os micronutrientes, o crescimento celular, a apoptose e a angiogênese.

- **Nivolumabe:** é um anticorpo monoclonal que bloqueia seletivamente a interação entre a proteína PD-1 (*programmed cell death protein* - expressa em células T ativadas) e seus ligantes (expressos em células imunes e tumorais).
- **Lenvatinibe:** é um inibidor multi-quinase (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) indicado em associação com everolimo para RCC.
- **Cabozantinibe:** nova droga-alvo com capacidade única de inibição de 3 receptores de tirosinoquinas que são chaves para o desenvolvimento do câncer renal: VEGF(1,2,3), AXL e MET, ultrapassando a resistência adquirida à inibição do VEGFR.

Figura 1. Recomendação da NCCN para o tratamento medicamentoso de RCC em adultos

RELAPSE OR STAGE IV: FIRST-LINE THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY			
	Preferred regimens	Other recommended regimens	Useful under certain circumstances
Favorable risk ^j	<ul style="list-style-type: none"> • Pazopanib (category 1) • Sunitinib (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab + nivolumab • Cabozantinib (category 2B) 	<ul style="list-style-type: none"> • Active surveillance^k • Axitinib (category 2B) • Bevacizumab + interferon alfa-2b (category 1) • High-dose IL-2^l
Poor/intermediate risk ^j	<ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab + nivolumab (category 1) • Cabozantinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Pazopanib (category 1) • Sunitinib (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib (category 2B) • Bevacizumab + interferon alfa-2b (category 1) • High-dose IL-2^l • Temsirolimus (category 1)^m

RELAPSE OR STAGE IV: SUBSEQUENT THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY ⁿ		
Preferred regimens	Other recommended regimens	Useful under certain circumstances
<ul style="list-style-type: none"> • Cabozantinib (category 1) • Nivolumab (category 1) • Ipilimumab + nivolumab 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib (category 1) • Lenvatinib + everolimus (category 1) • Everolimus • Pazopanib • Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab (category 2B) • Sorafenib (category 2B) • High-dose IL-2 for selected patients^l (category 2B) • Temsirolimus (category 2B)^m

RELAPSE OR STAGE IV: SYSTEMIC THERAPY NON-CLEAR CELL HISTOLOGY ^{n,o}		
Preferred regimens	Other recommended regimens	Useful under certain circumstances
<ul style="list-style-type: none"> • Clinical trial • Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Cabozantinib • Everolimus 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib • Bevacizumab • Erlotinib • Lenvatinib + everolimus • Nivolumab • Pazopanib • Bevacizumab + erlotinib for selected patients with advanced papillary RCC including HLRCC • Bevacizumab + everolimus • Temsirolimus (category 1 for poor-prognosis risk group;^m category 2A for other risk groups)

Fonte: NCCN guidelines RCC 2019 v1 (9)

3.5.3. Cabozantinibe

Em 2016, o cabozantinibe foi aprovado para o tratamento em segunda linha de tratamento do RCC avançado ou metastático nos Estados Unidos e Europa (5, 6) e, em 2018, foi aprovado no Canadá(7). Em dezembro de 2017 foi novamente aprovado pelo FDA como primeira linha de tratamento para RCC avançado ou metastático e, em 2018, pela Europa. No dia 15/10/2018 o cabozantinibe foi aprovado pela ANVISA tanto para primeira como segunda linhas de tratamento (8).

Assim, o cabozantinibe apresenta indicação para RCC avançado ou metastático em pacientes adultos virgens de tratamento (*naïve*) com risco intermediário ou alto da doença e também para ***pacientes adultos após falha terapêutica com outro inibidor VEGF prévio*** (foco deste estudo).

Os algoritmos mais recentes sugeridos pela *European Association of Urology* (EAU) e pela *European Society for Medical Oncology* (ESMO) para o tratamento sistêmico do RCC avançado estão dispostos nas Figuras 2 e 3, respectivamente (1, 10). Ambos demonstram a indicação terapêutica do cabozantinibe como segunda ou demais linhas de tratamento após falha com outro inibidor de VEGF prévio.

Figura 2. Recomendação da diretriz EAU para o tratamento medicamentoso de RCC avançado (metastático) em adultos com falha prévia de inibidor VEGF

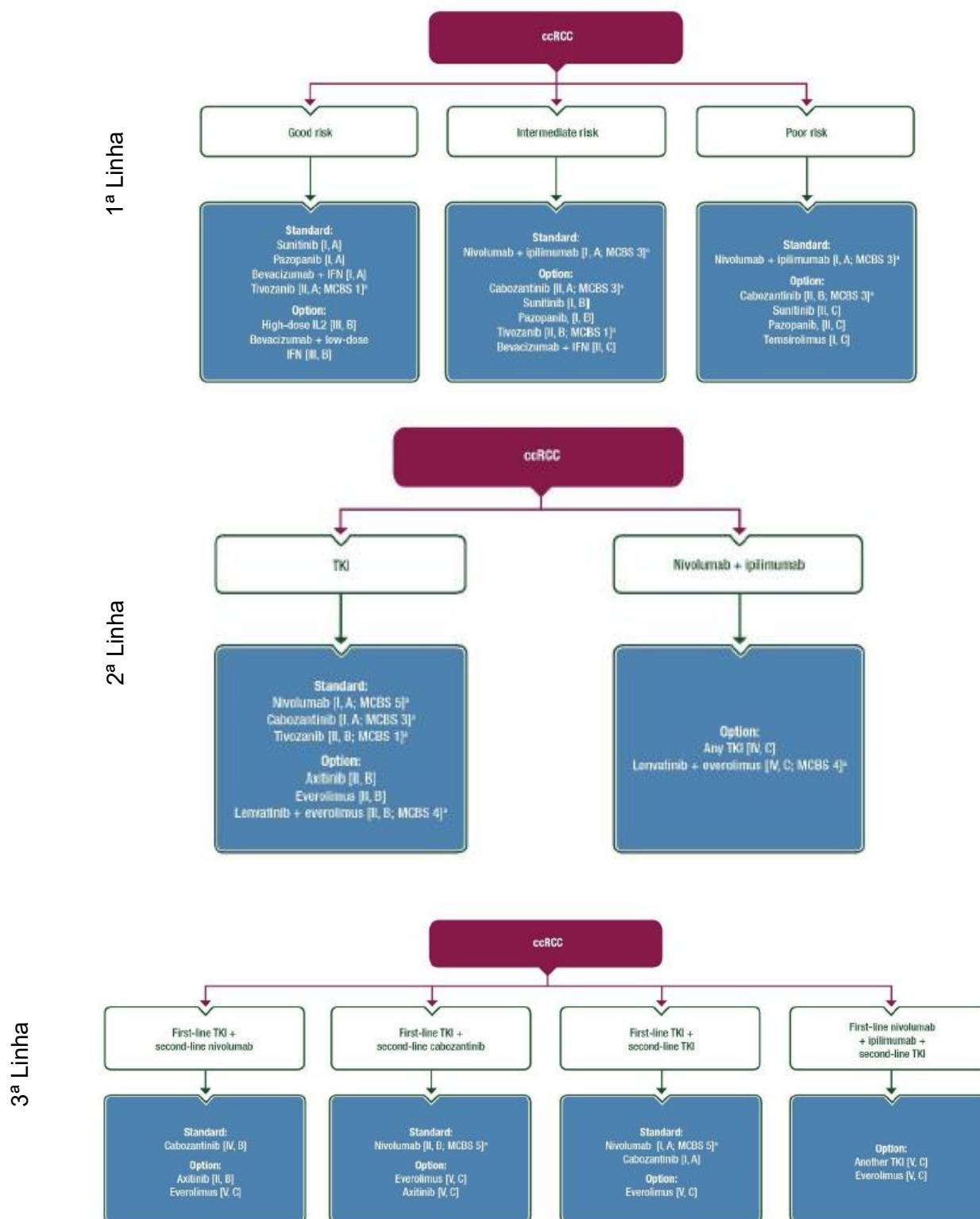
	Terapia de primeira linha	Segunda linha correspondente	Terapia de terceira linha
IMDC Baixo Risco	Sunitinibe ou Pazopanibe	CABOZANTINIBE ou Nivolumabe	CABOZANTINIBE ou Nivolumabe
IMDC Risco Intermediário e Alto Risco	Ipilimumabe [§] / Nivolumabe	CABOZANTINIBE ou terapia-alvo anti-VEGF	CABOZANTINIBE ou uma terapia alternativa alvo
	CABOZANTINIBE, Sunitinibe ou Pazopanibe *	Terapia-alvo anti-VEGF ou Nivolumabe	Terapia-alvo alternativa ou Nivolumabe

Categorias em caixas destacadas representam fortes recomendações

*EAU, Associação Europeia de Urologia; IMDC, International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; ITT, intenção de tratar §Ipilimumabe, sozinho ou em combinação, não está aprovado na Europa para o tratamento da RCC. * Pazopanibe apenas para doença de risco intermediário*

Fonte: Powles *et al.*, 2018 (1)

Figura 3. Recomendação da ESMO para o tratamento medicamentoso de RCC avançado (metastático) em adultos



Fonte: Escudier B, et al. Ann Oncol 2019(10)

No Brasil, o PCDT (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas) para RCC recomenda que para pacientes com doença avançada a primeira intervenção seja a nefrectomia radical. Antiangiogênicos ou inibidores da via de sinalização mTOR podem ser utilizados, mas não são recomendados. Há previsão de atualização do PCDT em 2019. Uma vez que foi recentemente aprovado pela ANVISA, o cabozantinibe ainda não está presente neste protocolo.

3.6. CUSTOS

O alto custo das terapias para RCC são mundialmente reconhecidos. Nos Estados Unidos, o preço médio de um regime com cabozantinibe 60 mg varia entre de \$250-300 USD (dólares) por dose diária (cápsula), enquanto que um regime com sunitinibe 25 mg custa em torno de \$365 USD por dose e regimes de sorafenibe (200 mg) ou pazopanibe (200 mg) são em torno de \$160 USD e \$100 USD por dose, respectivamente. Na Austrália, a dose de cabozantinibe 60 mg custa em torno de \$300 AUD (dólares australianos), no Reino Unido o preço é de aproximadamente £160 (libras) por dose, sendo o preço médio para compra na Europa de € 200 (euros) (www.bnf.org/bnf/index.htm; www.thesocialmedwork.com; www.pbs.gov.au; www.pbm.va.gov; www.drugs.com).

4. MÉTODOS PARA REVISÃO SISTEMÁTICA

4.1. ESTRATÉGIA DE PESQUISA

4.1.1. Definição da pergunta a ser respondida

- O cabozantinibe apresenta eficácia para o tratamento de pacientes com RCC avançado ou metastático que tenham feito uso de inibidor VEGFR comparado a outras terapias ou placebo?
- O cabozantinibe apresenta perfil de segurança satisfatório para o tratamento de pacientes com RCC comparado a outros medicamentos disponíveis?
- Quais os benefícios e riscos (segurança) associados ao uso do cabozantinibe em pacientes com RCC?

A pergunta de pesquisa a ser respondida na presente revisão sistemática foi definida com auxílio do acrônimo PICOS (paciente, intervenção, comparador, desfecho – *outcome*, e tipo de estudo – *study design*), conforme descrito na Tabela 3 abaixo. A partir dessas informações foi elaborada a estratégia de busca nas bases de dados eletrônicas.

Tabela 3. Acrônimo PICOS para revisão sistemática sobre cabozantinibe

P (paciente)	Pacientes adultos diagnosticados com RCC avançado ou metastático (com ou sem outras comorbidades), independentemente da idade, sexo, etnia, e que tenham feito uso prévio de inibidor VEGFR
I (intervenção)	Cabozantinibe (qualquer dose ou regime de tratamento)
C (comparador)	Qualquer outro comparador ativo em qualquer dose ou regime de tratamento, ou estudos contra placebo/sem tratamento ou sem comparador (braço único – <i>single arm</i>).
O (desfechos)	Desfechos relacionados à eficácia do tratamento (por exemplo: taxa de resposta, taxa de controle da doença, sobrevida global, sobrevida livre de progressão ou outros reportados); Desfechos relacionados à segurança e tolerabilidade (por exemplo: reporte de qualquer tipo de evento adverso e descontinuações de tratamento)
S (tipo estudo)	Ensaio clínico (fase II ou III) Revisões sistemáticas (com ou sem metanálise)

4.1.2. Bases de Dados

Diferentes bases de dados eletrônicas foram pesquisadas através de uma ampla estratégia de busca para maximizar a sensibilidade dos resultados:

- MEDLINE: United States National Library of Medicine and the National Institutes of Health Medical Database, através da interface PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>);
- CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials - <http://www.cochranelibrary.com/>;
- Lilacs: <http://www.lilacs.bvsalud.org>.

Adicionalmente, buscas manuais foram conduzidas nas listas de referências dos estudos incluídos e literatura cinza (clinicaltrials.gov).

4.1.3. Elegibilidade

CrITÉRIOS de inclusão:

- Ensaios clínicos de fases II ou III, ou revisões sistemáticas da literatura (com ou sem metanálise);
- Estudos que avaliem o cabozantinibe contra qualquer comparador ativo ou placebo/sem tratamento ou estudos sem comparador em pacientes com RCC que tenham utilizado previamente inibidor VEGFR;
- Estudos que reportem resultados de eficácia ou segurança do cabozantinibe;
- Publicações completas (excluindo *abstracts* e pôsteres de eventos científicos).
- Estudos publicados em inglês ou português.

CrITÉRIOS de exclusão:

- Outros tipos de estudos não contemplados nos critérios de inclusão (por exemplo: estudos *in vitro*, estudos *in vivo* com animais, ensaios clínicos de fase I, ensaios prospectivos intervencionais não randomizados, revisões narrativas, artigos de opinião);
- Estudos que avaliem pacientes com outros tipos carcinoma;
- Estudos que não avaliem o cabozantinibe;
- Estudo com uso de cabozantinibe como primeira linha de tratamento (pacientes virgens – *naïve*);
- *Abstracts* ou pôsteres publicados em eventos científicos;
- Estudos publicados em outros idiomas que não inglês ou português

4.1.4. Termos de Pesquisa Propostos

A partir do acrônimo PICOS foram propostas estratégias de buscas para as bases de dados eletrônicas incluídas na presente revisão sistemática. Os descritores utilizados referem-se à condição clínica dos pacientes (por exemplo: “renal cell carcinoma”), à intervenção em estudo (por exemplo: “cabozantinib”).

Os descritores são combinados com os operadores booleanos AND ou OR sempre que necessário e adaptados às limitações de cada base de dados. A pesquisa foi realizada em 25/09/2018 (sem uso de qualquer tipo de filtro). A Tabela 4 traz as estratégias de busca completas para cada base de dados e número de registros encontrados.

Tabela 4. Estratégias de busca utilizadas em cada base de dados

Base de dados	Estratégia de busca	N. resultados
MEDLINE (PubMed)	<p>#1 (Cabozantinib[TIAB] OR “XL 184”[TIAB] OR “BMS 907351”[TIAB] OR cabozantinib [Supplementary Concept])</p> <p>#2 (((((((((((“renal cell carcinoma”[Title/Abstract]) OR RCC[Title/Abstract]) OR “Grawitz tumor”[Title/Abstract]) OR hypernephroma[Title/Abstract]) OR nephrocarcinoma[Title/Abstract]) OR “nephroid carcinoma”[Title/Abstract]) OR “hypernephroid carcinoma”[Title/Abstract]) OR “Collecting Duct Carcinoma”[Title/Abstract]) OR “renal adenocarcinoma”[Title/Abstract]) OR ((renal[Title/Abstract] AND “cell cancer”)[Title/Abstract])) OR ((kidney[Title/Abstract] AND cancer)[Title/Abstract])) OR ((kidney[Title/Abstract] AND carcinoma)[Title/Abstract])) OR “Carcinoma, Renal Cell”[MeSH Terms])</p> <p>#3 (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) OR “systematic review”[TIAB] OR “Review Literature as Topic”[MH] OR Review[Publication Type] OR “meta-analysis”[TIAB] OR “meta analyses”[TIAB] OR “meta-analyzes”[TIAB] OR “Meta-Analysis as Topic”[MH] OR “Meta-Analysis”[Publication Type])</p> <p>#1 and #2 and #3</p>	119

CENTRAL	(Cabozantinib OR "XL 184" OR "BMS 907351"):ti,ab,kw AND ("renal cell carcinoma" OR "Grawitz tumor" OR nephrocarcinoma OR "collecting duct carcinoma" OR "renal cell cancer" OR RCC OR "renal adenocarcinoma" OR hypernephroma):ti,ab,kw	69
Lilacs	(tw:(Cabozantinib) AND (tw:(renal OR kidney)))	148

4.2. IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

Após a pesquisa nas bases de dados eletrônicas utilizando as estratégias de busca que mais refletem à questão de pesquisa de acordo com o acrônimo PICOS, os registros encontrados foram reunidos e as duplicatas removidas.

Em seguida, os registros passaram por uma primeira fase ou triagem (*screening*) de leitura de títulos e resumos utilizando os critérios de inclusão/exclusão previamente descritos para identificar os artigos potencialmente elegíveis para a revisão sistemática. Todas as referências com a menor indicação de preenchimento dos critérios de inclusão são classificadas como potencialmente relevantes e devem seguir para a próxima etapa.

Em uma segunda fase, os artigos identificados como potencialmente relevantes na primeira etapa foram recuperados para análise completa do texto (fase de leitura na íntegra), sendo avaliados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Finalmente, os artigos selecionados foram submetidos ao processo de extração de dados e avaliados qualitativamente.

Para ilustrar o processo de seleção e inclusão de estudos, um fluxograma PRISMA (15) foi elaborado ao fim da revisão sistemática (seção Resultados). Além disso, tabelas contendo o resumo das principais características dos estudos incluídos e uma descrição qualitativa dos resultados (em forma de texto) também são apresentados nos resultados da revisão sistemática.

4.3. RECUPERAÇÃO E EXTRAÇÃO DE DADOS

Os estudos identificados e que preencheram os critérios de inclusão previamente definidos nas etapas da revisão sistemática foram recuperados eletronicamente, diretamente do site da revista, em base de dados apropriada ou por contato com autores. Os dados destes estudos incluídos foram extraídos para um formulário padronizado, sendo as informações finais apresentadas em forma de tabelas. As principais informações extraídas incluem:

- Características do estudo (nome dos autores, ano de publicação, país de condução do estudo, desenho do estudo, duração do estudo, número de pacientes, características dos pacientes);
- Informações sobre a intervenção e comparador testados (dose, regime);
- Principais resultados clínicos para cada desfecho de interesse;
- Potenciais conflitos de interesse.

4.4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os estudos clínicos incluídos na revisão sistemática da literatura foram submetidos a uma avaliação de qualidade metodológica por meio da ferramenta de risco de viés da Cochrane Collaboration (*Tool to assess Risk of Bias for randomized controlled trials*). Essa ferramenta avalia os domínios de viés de seleção (sequência de randomização e ocultação da alocação), viés de desempenho (cegamento de participantes e pesquisadores), viés de detecção, viés de atrito e viés de reporte. As revisões sistemáticas incluídas foram submetidas a avaliação da qualidade através do R-AMSTAR checklist - *Quality Assessment for Systematic Reviews*. Essa ferramenta é composta por 11 questões e gera uma pontuação de 11-44 pontos de acordo com os atributos metodológicos cumpridos pelos estudos.

4.5. MÉTODOS PARA REVISÃO DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS

Uma revisão simples da literatura foi conduzida para reunir evidências de estudos observacionais (de vida real) sobre a efetividade e segurança do uso de cabozantinibe em pacientes adultos com RCC avançado ou metastático previamente tratados com inibidor VEGFR.

Buscas livres sobre o tema foram realizadas nas bases de dados supracitadas (MEDLINE, CENTRAL e Lilacs) e literatura cinza. Os estudos mais relevantes sobre o tema foram incluídos para posterior discussão em relação aos demais achados da revisão sistemática.

5. RESULTADOS

5.1. REVISÃO SISTEMÁTICA

A estratégia de busca realizada em 25/09/2018 retornou um total de 198 referências após a retirada de duplicatas, das quais 152 foram excluídas por irrelevância ao tema (triagem por títulos e resumos). Dos 46 artigos avaliados na leitura na íntegra, nove registros foram elegíveis para extração de dados, sendo que desses quatro são revisões sistemáticas ou metanálises sobre o tema (11-14) e os outros cinco representam um único ensaio clínico randomizado (ECR) denominado METEOR (*A Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma*) (15-19). Os artigos referentes ao estudo METEOR foram publicados entre os anos 2015 a 2018, enquanto que as revisões sistemáticas ou metanálises foram publicadas entre 2016 e 2018. Foram considerados os registros que trouxeram dados suficientes para extração e avaliação, sendo excluídos comunicações de eventos científicos. A Figura 4 apresenta o fluxograma da revisão sistemática. A lista do estudo excluídos após avaliação na íntegra com as respectivas justificativas para exclusão se encontram no Apêndice 1.

O estudo METEOR – NCT01865747 é um ensaio clínico de fase III, randomizado, aberto (sem cegamento), multicêntrico e internacional que avaliou a eficácia e segurança do uso de cabozantinibe (60 mg/dia) comparado a everolimo (10 mg/dia) em pacientes adultos com RCC de células claras avançado ou metastático, com falha terapêutica prévia a algum inibidor tirosina quinase do tipo VEGFR. As principais características desse estudo encontram-se resumidas nas Tabelas 5 e 6. Esse ensaio clínico foi conduzido em 173 centros em 26 países (Europa, América do Sul, América do Norte, Oceania) no período de agosto de 2013 a novembro de 2014, contando com um total inicial de 658 pacientes. Acompanhamentos a longo prazo (até 2016) também foram conduzidos. O desfecho primário avaliado foi sobrevida livre progressão (SLP). Desfechos secundários incluíram sobrevida global (SG), taxa de resposta objetiva (objective response rate - ORR), reporte de eventos adversos e descontinuações de tratamento.

A avaliação da qualidade metodológica do estudo METEOR (Figura 5) demonstra, de maneira geral, um baixo risco de viés (57%). O estudo foi randomizado com método adequado. Apesar do desenho aberto, ou seja, sem cegamento (alto risco de viés de desempenho), principalmente em função das características da doença (câncer raro), a avaliação e reporte dos desfechos foram feitas de maneira objetiva, tendo baixa probabilidade de terem sido influenciados pelos pesquisadores. Não foram observados problemas com relação ao viés de atrito, porém, o reporte de resultados de alguns desfechos não está claro. O estudo pode conter um viés adicional (outras fontes de viés) por ter sido

financiado pela indústria farmacêutica ou apresentar conflitos de interesse por parte dos pesquisadores (Exelixis).

Figura 4. Fluxograma do processo de revisão sistemática (PRISMA Flow chart)

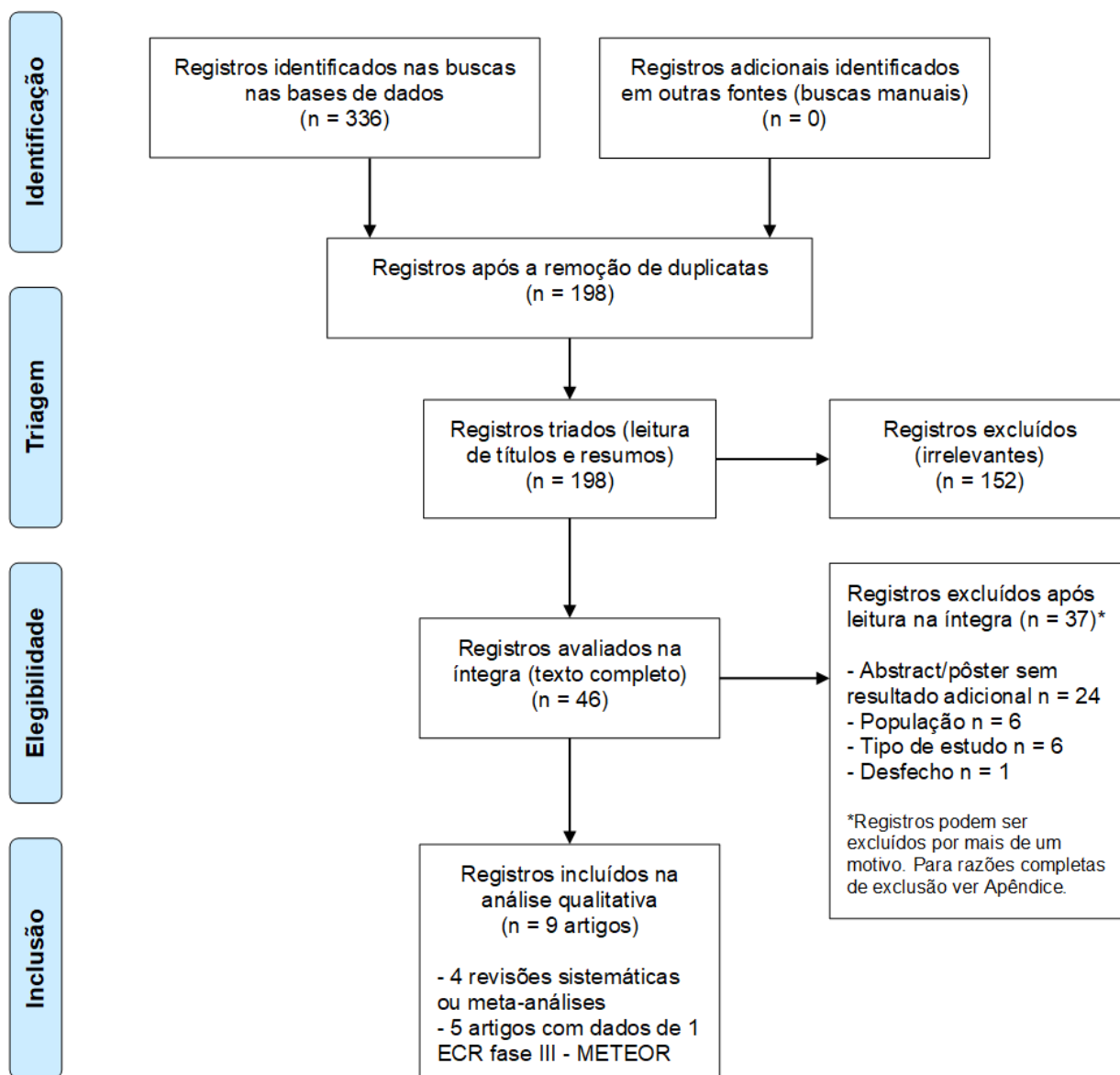


Tabela 5. Ensaio clínico avaliando o uso de cabozantinibe pacientes com RCC avançado

Estudo	Intervenções (n)*	Desenho do estudo	Pacientes	Doses/Regime
METEOR (15-19)	Cabozantinibe (n=330)	ECR de fase III, paralelo, aberto, multicêntrico, internacional METEOR trial - NCT01865747	≥18 anos com RCC de células claras em fase avançada ou metastática, que tenham recebido tratamento prévio com pelo menos um inibidor tirosina quinase VEGFR	Cabozantinibe 60 mg, via oral, uma vez ao dia
	Everolimo (n=328)			Everolimo 10 mg, via oral, uma vez ao dia

*Total de pacientes no estudo contabilizados para análise de sobrevida global (SG). Número de pacientes para análise de sobrevida livre de progressão (SLP) foi n=187 (cabozantinibe) e n=188 (everolimo)_

RCC: carcinoma de células renais; ECR: ensaio clínico randomizado; VEGFR: receptor de fator estimulador de crescimento endotelial vascular

Tabela 6. Características clínicas basais dos pacientes incluídos no ensaio clínico METEOR

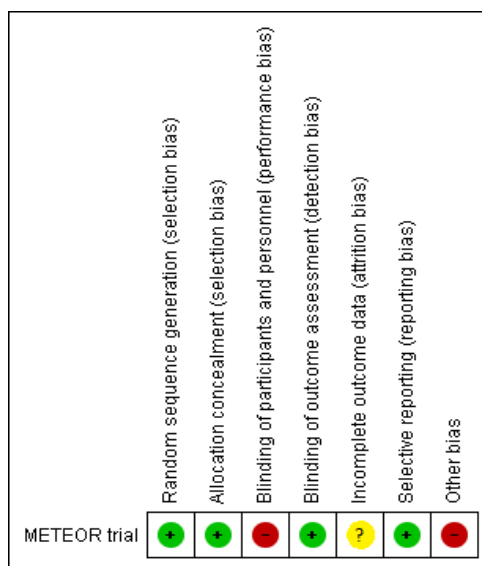
Estudo	Intervenções (n)*	Idade (anos)	Sexo masculino n (%)	VEGFR prévio n (%)	Categoria prognóstica de risco MSKCC n (%) *	Principais terapias sistêmicas prévias n (%)
METEOR (15-19)	Cabozantinibe (n=330)	63.0 (32 – 86)	253 (77%)	1 VEGFR: 235 (71%) ≥2 VEGFR: 95 (29%)	Favorável: 150 (45%) Intermediária: 139 (42%) Ruim: 41 (12%)	Sunitinibe: 210 (64%) Pazopanibe: 144 (44%) Axitinibe: 52 (16%) Sorafenibe: 21 (6%)
	Everolimo (n=328)	62.0 (31 – 84)	241 (73%)	1 VEGFR: 229 (70%) ≥2 VEGFR: 99 (30%)	Favorável: 150 (46%) Intermediária: 135 (41%) Ruim: 43 (13%)	Sunitinibe: 205 (62%) Pazopanibe: 136 (41%) Axitinibe: 55 (17%) Sorafenibe: 31 (9%)

*Total de pacientes no estudo contabilizados para análise de sobrevida global (SG). Número de pacientes para análise de sobrevida livre de progressão (SLP) foi n=187 (cabozantinibe) e n=188 (everolimo)

* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) prognostic risk category determinada pelos fatores anemia, hipercalcemia e desempenho da doença

RCC: carcinoma de células renais; ECR: ensaio clínico randomizado; VEGFR: receptor de fator estimulador de crescimento endotelial vascular

Figura 5. Avaliação do risco de viés



Círculo vermelho: alto risco de viés; círculo amarelo: risco de viés incerto; círculo verde: baixo risco de viés

Random sequence allocation: sequência de geração aleatória (viés de seleção)

Allocation concealment: ocultação da alocação (viés de seleção)

Blinding of participants and personnel: cegamento de participantes e pesquisadores (viés de desempenho)

Blinding of outcome assessment: cegamento da avaliação do desfecho (viés de detecção)

Incomplete outcome data: dados incompletos de desfecho (viés de atrito)

Selective reporting: reporte seletivo (viés de reporte)

Other bias: outras fontes de viés

As informações principais dos quatro estudos secundários incluídos em nossa revisão estão apresentadas na Tabela 7. Foram incluídas duas revisões sistemáticas com metanálises em rede (11, 12) e outras duas metanálises (indireta e em rede) sem revisão sistemática prévia (13, 14). Todos esses estudos avaliaram de alguma forma os efeitos de eficácia ou segurança do cabozantinibe (comparado com outras terapias-alvo ou placebo) em pacientes com RCC avançado ou metastático com falha prévia a algum inibidor VEGFR. O único ECR incluído em todas essas revisões referente ao cabozantinibe em pacientes com falha prévia à outras terapias sistêmicas foi o METEOR. A qualidade metodológica das revisões e metanálises foi avaliada por meio da ferramenta R-AMSTAR (Tabela 8). Os dois estudos contendo revisão sistemática com metanálise obtiveram uma maior pontuação (média 37 pontos que representa 84% da pontuação máxima), uma vez que descreveram com mais detalhes o desenho da revisão sistemática (incluindo acrônimo PICOS, critérios de elegibilidade, processo de triagem e extração de dados dos estudos primários – questões 1-5). Os outros dois estudos publicados apenas como metanálises tiveram uma pontuação média de 17,5 pontos (alcançando 40% da pontuação máxima). Avaliação do risco de viés e qualidade dos estudos primários (questões 7, 8 e 10) foram pouco reportados (menos de 50% dos estudos). Porém, todos

os estudos descreveram apropriadamente os métodos estatísticos utilizados e principais resultados encontrados (questão 9).

Tabela 7. Revisões sistemáticas ou metanálises avaliando o uso de cabozantinibe

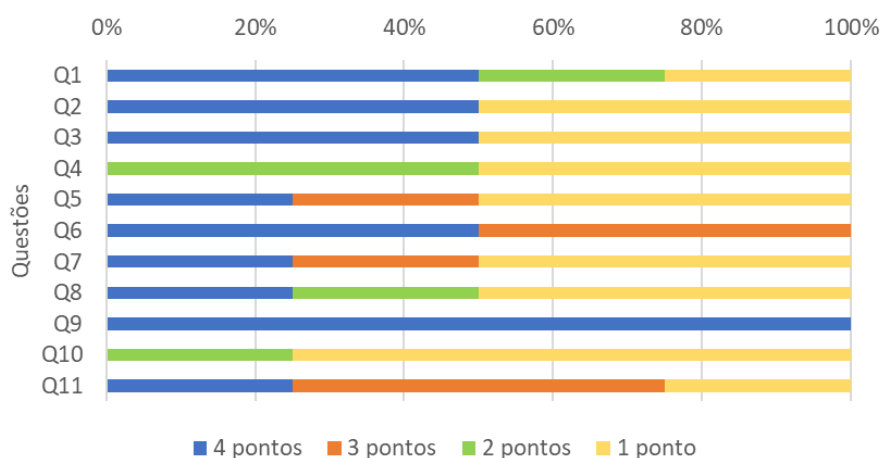
Estudo	Intervenções	Desenho do estudo	Estudos incluídos *	Pacientes	Principais desfechos
Amzal 2017 (11)	Axitinibe Cabozantinibe Everolimo Nivolumabe Sorafenibe Placebo	Revisão sistemática com metanálise em rede Bayesiana	5 ECR	≥18 anos com RCC em fase avançada ou metastática, que tenham recebido tratamento prévio com inibidor tirosina quinase VEGFR	SLP SG
Edwards 2018 (12)	Axitinibe Cabozantinibe Everolimo Nivolumabe Sunitinibe Placebo	Revisão sistemática, metanálise em rede tipo MTC Bayesiana e avaliação econômica	4 ECR 8 não ECR	≥18 anos com RCC em fase avançada ou metastática, que tenham recebido tratamento prévio com inibidor tirosina quinase VEGFR	SLP SG ORR Eventos adversos HRQoL
Hale 2018 (13)	Axitinibe, Cabozantinibe Everolimo Nivolumabe Sunitinibe Sorafenibe Placebo	Metanálise em rede Bayesiana	5 ECR	≥65 anos com RCC em fase avançada ou metastática. Comparação entre terapias de 1ª linha e 2ª linhas	SLP SG
Wiecek 2016 (14)	Cabozantinibe Everolimo Nivolumabe	Comparação indireta (método de Bucher) e estimativas Bayesianas	2 ECR	≥18 anos com RCC em fase avançada ou metastática, que tenham recebido tratamento prévio com inibidor tirosina quinase VEGFR	SG

*Em todas as revisões sistemáticas ou metanálises, o estudo primário avaliado para o cabozantinibe foi sempre o METEOR

ECR: ensaio clínico randomizado; MTC: *multiple treatment comparison* (comparação múltipla de tratamentos); HRQoL: *health-quality of life* (qualidade de vida); ORR: *overall response rate* (taxa de resposta global); SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão

Tabela 8. Pontuação das revisões sistemáticas ou metanálises de acordo com R-AMSTAR

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Total
Amzal 2017	4	4	4	2	3	4	3	2	4	1	3	34
Edwards 2018	4	4	4	2	4	4	4	4	4	2	4	40
Hale 2018	2	1	1	1	1	3	1	1	4	1	3	19
Wiecek 2016	1	1	1	1	1	3	1	1	4	1	1	16



A Tabela apresenta a pontuação individual de cada estudo incluído de acordo com ferramenta R-AMSTAR para cada uma das 11 questões. Pontuação mínima = 11 pontos; máxima = 44 pontos.

O gráfico sintetiza as pontuações atingidas (em porcentagem) pelos estudos incluídos para as 11 questões.

5.2. RESUMO DAS EVIDÊNCIAS – ENSAIOS CLÍNICOS

A Tabela 9 a seguir apresenta de forma resumida os principais resultados de eficácia e segurança reportados pelo ensaio clínico METEOR incluído na presente revisão sistemática. Os resultados clínicos do estudo METEOR foram publicados em cinco artigos científicos principais pelo grupo de pesquisadores (15-19). A definição dos principais desfechos avaliados se encontra na legenda das tabelas. A descrição mais detalhada dos objetivos dos estudos, métodos e resultados encontrados é apresentada a seguir para cada um dos estudos.

Tabela 9. Descrição dos resultados do estudo METEOR e subanálises da população sobre o uso cabozantinibe em pacientes com RCC em fase avançada ou metastático

Estudo	Intervenções (n)	Principais resultados de eficácia	Principais eventos adversos
Choueiri 2015/2016 (15, 16)	Cabozantinibe (n=330)*	Cabozantinibe foi associado uma melhora significativa em todos desfechos clínicos quando comparado ao everolimo para RCC avançado com falha com inibidor VEGFR	A incidência global de eventos adversos no estudo METEOR independente da causalidade foi de 100% em ambos os grupos de tratamento. Taxas foram similares para maioria dos eventos.
	Everolimo (n=328)*		
METEOR (dados iniciais)		<ul style="list-style-type: none"> <u>Sobrevida global (SG)</u> Cabozantinibe: 21,4 meses (IC 95%: 18,7 - não estimado) Everolimo: 16,5 meses (IC 95%: 14,7-18,8) HR para SG = 0,66 (IC 95%: 0,53-0,83; p<0,0001) <u>Sobrevida livre de progressão (SLP)</u> Cabozantinibe: 7,4 meses (IC 95%: 6,6-9,1) Everolimo: 3,9 meses (IC 95%: 3,7-5,1) HR para SLP = 0,51 (IC 95%: 0,41-0,62; p<0,0001) <u>Taxa objetiva de resposta (ORR)</u> Cabozantinibe: 17% Everolimo: 3% (p<0,0001) 	<u>Eventos adversos grau 3-4</u> Cabozantinibe n=235 (71%) Everolimo n=193 (60%)
Motzer 2018 (18)	Cabozantinibe (n=330)*	Dados a longo prazo (resultados de 2016) confirmaram que cabozantinibe foi associado uma melhora em desfechos clínicos quando comparado ao everolimo	<ul style="list-style-type: none"> Hipertensão Cabozantinibe n=49 (15%) Everolimo n=12 (4%) Diarreia Cabozantinibe n=43 (13%) Everolimo n=7 (2%) Fadiga Cabozantinibe n=36 (11%) Everolimo n=24 (7%) Eritrodisestesia palmo-plantar Cabozantinibe n=27 (8%) Everolimo n=3 (1%) Anemia Cabozantinibe n=19 (6%) Everolimo n=53 (17%) Hiperglicemia Cabozantinibe n=3 (1%) Everolimo n=16 (5%)
METEOR (longo prazo)	Everolimo (n=328)*		
Escudier 2018 (17)	Cabozantinibe (n=77)	Análises de subgrupo de pacientes com metástases basais ósseas demonstraram melhor perfil do cabozantinibe	
	Everolimo (n=65)		
METEOR (subanálises)		<ul style="list-style-type: none"> <u>Sobrevida global (SG)</u> Cabozantinibe: 20,1 meses Everolimo: 12,1 meses HR para SG = 0,54 (IC 95%: 0,34-0,84; p<0,001) <u>Sobrevida livre de progressão (SLP)</u> 	

		Cabozantinibe: 7,4 meses Everolimo: 2,7 meses HR para SLP = 0,33 (IC 95%: 0,21-0,51; p<0,001) • <u>Taxa objetiva de resposta (ORR)</u> Cabozantinibe: 17% Everolimo: 0% (p<0,0001)	• Hipomagnesemia Cabozantinibe n=16 (5%) Everolimo n=0 <u>Eventos</u> <u>adversos sérios</u>
Powles 2018 (19)	Prévio sunitinibe (n=267)	Análises de subgrupo de pacientes com terapias prévias (sunitinibe, pazopanibe ou anti-PD-1/PD-L1) demonstraram que cabozantinibe apresentou melhor perfil de eficácia	• Dor abdominal Cabozantinibe n=9 (3%) Everolimo n=3 (1%) • Efusão pleural Cabozantinibe n=8 (2%) Everolimo n=7 (2%) • Pneumonia Cabozantinibe n=7 (2%) Everolimo n=13 (4%) • Embolia pulmonar Cabozantinibe n=7 (2%) Everolimo n=1 (<1%) • Anemia Cabozantinibe n=5 (2%) Everolimo n=10 (3%) <u>Mortes</u> Cabozantinibe n=26 (8%) Everolimo n=25 (8%) <u>Mortes</u> <u>relacionadas à</u> <u>terapia</u> Cabozantinibe n=1 (não descrita) Everolimo n=2 (aspergilose infecciosa; pneumonia).
METEOR (subanálises)	Prévio pazopanibe (n=171) Prévio anti-PD-1/PD-L1 (n=32)	• <u>Falha prévia com sunitinibe - SLP</u> Cabozantinibe: 9,1 meses Everolimo: 3,7 meses HR para SLP = 0,43 (IC 95%: 0,32-0,59) • <u>Falha prévia com sunitinibe - SG</u> Cabozantinibe: 21,4 meses Everolimo: 16,5 meses HR para SG = 0,66 (IC 95%: 0,47-0,93) • <u>Falha prévia com sunitinibe - ORR</u> Cabozantinibe: 16% Everolimo: 3% • <u>Falha prévia com pazopanibe - SLP</u> Cabozantinibe: 7,4 meses Everolimo: 5,1 meses HR para SLP = 0,67 (IC 95%: 0,45-0,99) • <u>Falha prévia com pazopanibe - SG</u> Cabozantinibe: 22,0 meses Everolimo: 17,5 meses HR para SG = 0,66 (IC 95%: 0,42-1,04) • <u>Falha prévia com pazopanibe - ORR</u> Cabozantinibe: 19% Everolimo: 4% • <u>Falha prévia com anti-PD-1/PD-L1 - SLP</u> Cabozantinibe: não alcançado Everolimo: 4,1 meses HR para SLP = 0,22 (IC 95%: 0,07-0,65) • <u>Falha prévia com anti-PD-1/PD-L1 - SG</u> Cabozantinibe: não alcançado Everolimo: 16,3 meses HR para SG = 0,56 (IC 95%: 0,21-1,52) • <u>Falha prévia com anti-PD-1/PD-L1 - ORR</u> Cabozantinibe: 22% Everolimo: 0%	

*Número total de pacientes randomizados utilizados para as análises de sobrevida global (SG) e de segurança

Todos os artigos fazem parte de um mesmo estudo (METEOR) que comparou a eficácia e segurança de cabozantinibe *versus* everolimo em pacientes com RCC de células clara avançado ou metastático. Os artigos trazem resultados iniciais, a longo prazo e também subanálises da população

5.2.1. METEOR trial (28-32)

Objetivo do estudo

Avaliar a eficácia e segurança do cabozantinibe comparado ao everolimo em pacientes adultos (>18 anos) com RCC de células claras avançado ou metastático que tenham feito tratamento prévio com algum inibidor alvo tirosina quinase VEGFR.

Métodos

ECR de fase III aberto, controlado, paralelo, internacional, multicêntrico (NCT NCT0186574 – METEOR trial) comparando o uso de cabozantinibe (XL184) com everolimo em pacientes com RCC de células claras avançado ou metastático que progrediram após uso de inibidor VEGFR. Não houve limite para o número de terapias antineoplásicas prévias (incluindo citocinas, quimioterapia e anticorpos monoclonais). Porém, foram excluídos pacientes que utilizaram como terapia prévia algum inibidor mTOR ou cabozantinibe, ou ainda aqueles com histórico de doença não controlada.

Ao todo 658 pacientes foram inicialmente randomizados (1:1) para receber cabozantinibe (dose de 60 mg/dia via oral) ou everolimo (dose 10 mg/dia via oral). A randomização foi estratificada de acordo com o número prévio de inibidores VEGFR (1 ou ≥ 2) e categoria prognóstica de risco. Reduções de dose (cabozantinibe para 40 ou 20 mg; everolimo para 5 ou 2,5 mg) e interrupções de tratamento foram permitidas durante o estudo para o manejo de eventos adversos.

O desfecho primário avaliado foi a sobrevida livre de progressão (SLP) em inicialmente 18 meses. Outros desfechos avaliados foram sobrevida global (SG) (inicialmente 28 meses), taxa objetiva de resposta (ORR) (inicialmente 21 meses), segurança (reporte de eventos adversos) e tolerabilidade (descontinuações de tratamento). A qualidade de vida dos pacientes também foi avaliada em um estudo recente.

Resultados

Os resultados clínicos do estudo METEOR foram publicados em cinco artigos científicos principais pelo grupo de pesquisadores (15-19).

Os artigos publicados por Choueiri (15, 16) se referem aos principais resultados do estudo METEOR (entre 2013 a 2015), com média de acompanhamento dos pacientes de 18 meses para SLP e 28 meses para SG. O estudo de Motzer (18) é um acompanhamento prolongado dos pacientes do estudo METEOR (*long term follow-up*) que apresenta resultados do ano de 2016 (acompanhamento de 30 meses). Já os artigos de Escudier (17) e Powles (19) são subanálises dos desfechos clínicos do METEOR, baseados nos tipos de metástases dos pacientes (foco em metástase óssea) ou nos

tratamentos prévios utilizados (sunitinibe, pazopanibe, anti-PD-1/PD-L1). A Figura 6 ilustra o perfil do ensaio em termos de pacientes randomizados e avaliados.

Inicialmente, 658 pacientes foram alocados para grupo cabozantinibe (n=330) ou everolimo (n=328). Dos 331 pacientes que receberam cabozantinibe, 257 (77,6%) descontinuaram o tratamento (n=159 por progressão da doença; n=40 por eventos adversos; n=35 por deterioração clínica; n=8 por retirada de consentimento; n=15 por outras razões). Dos 322 pacientes que receberam everolimo, 297 (90,5%) descontinuaram o tratamento (n=190 por progressão da doença; n=34 por eventos adversos; n=52 por deterioração clínica; n=13 por retirada de consentimento; n=8 por outras razões). A Tabela 10 apresenta os dados basais dos pacientes incluídos no estudo METEOR. Todos os pacientes apresentaram falha contra, no mínimo um inibidor VEGFR. As terapias sistêmicas prévias mais utilizadas pelos pacientes foram sunitinibe, pazopanibe e axitinibe. Em torno de 30% dos pacientes passaram por radioterapia e 80% por nefrectomia.

Figura 6. Perfil do estudo METEOR e número final de pacientes para análise final de sobrevida global

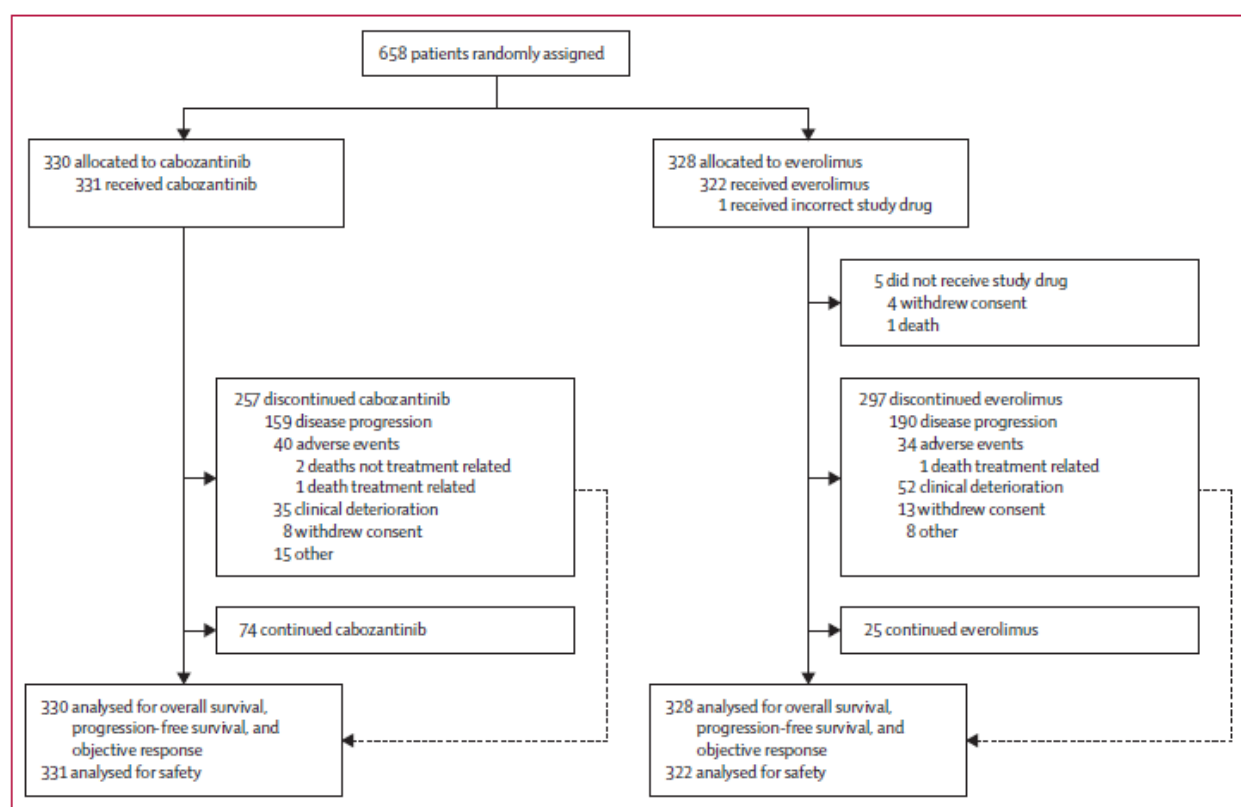


Tabela 10. Características demográficas e basais dos pacientes incluídos no estudo METEOR

Característica	População de Sobrevida livre de progressão		População de Sobrevida global	
	Cabozantinibe (n=187)	Everolimo (n=188)	Cabozantinibe (n=330)	Everolimo (n=328)
Idade - ano				
Mediana	62	61	63	62
Intervalo	36-83	31-84	32-86	31-84
Sexo - n. (%)				
Homens	142 (76)	130 (69)	253 (77)	241 (73)
Mulheres	45 (24)	57 (30)	77 (23)	86 (26)
Não relatado	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Região geográfica - n (%)				
Europa	83 (44)	84 (45)	167 (51)	153 (47)
América do Norte	76 (41)	64 (34)	118 (36)	122 (37)
Ásia-Pacífico	25 (13)	36 (19)	39 (12)	47 (14)
América Latina	3 (2)	4 (2)	6 (2)	6 (2)
Raça - n. (%)				
Branco	157 (84)	147 (78)	269 (82)	263 (80)
Asiático	12 (6)	20 (11)	21 (6)	26 (8)
Negro	4 (2)	2 (1)	6 (2)	3 (<1)
Outros	10 (5)	6 (3)	19 (6)	13 (4)
Não relatado	4 (2)	12 (6)	15 (5)	22 (7)
Data faltante	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Escore ECOG performance status - n. (%)				
0	129 (69)	116 (62)	226 (68)	217 (66)
1	58 (31)	72 (38)	104 (32)	111 (34)
Categoria de risco prognóstico				
MSKCC - n. (%)				
Favorável	80 (43)	83 (44)	150 (45)	150 (46)
Intermediário	80 (43)	75 (40)	139 (42)	135 (41)
Ruim	27 (14)	30 (16)	41 (12)	43 (13)
Inibidores de tirosina-quinase				
VEGFR prévios - n. (%)				
1	137 (73)	136 (72)	235 (71)	229 (70)
≥2	50 (27)	52 (28)	95 (29)	99 (30)
Terapia sistêmica prévia - n. (%)				
Sunitinibe	114 (61)	113 (60)	210 (64)	205 (72)
Pazopanibe	87 (47)	78 (41)	144 (44)	136 (41)
Axitinibe	28 (15)	28 (15)	52 (16)	55 (17)
Sorafenibe	11 (6)	19 (10)	21 (6)	31 (9)
Bevacizumabe	1 (<1)	7 (4)	5 (2)	11 (3)
Interleucina-2	11 (6)	13 (7)	20 (6)	29 (9)
Interferon-alfa	6 (3)	13 (7)	19 (6)	24 (7)
Nivolumabe	9 (5)	11 (6)	17 (5)	14 (4)
Radioterapia - n. (%)	56 (30)	61 (32)	110 (33)	108 (33)
Nefrectomia - n. (%)	156 (83)	153 (81)	282 (85)	279 (85)

Eficácia

Até dezembro de 2015, a duração média de acompanhamento dos pacientes até o final do estudo METEOR para os desfechos de SG e segurança foi de 18,7 meses (intervalo interquartil – IIQ) de 16,1-21,1) para cabozantinibe e de 18,8 meses (IIQ 16,0-21,2) para everolimo. A SG mediana foi de 21,4 meses (intervalo de confiança (IC) de 95% de 18,7 meses – não estimado) para cabozantinibe e de 16,5 meses (IC 95%: 14,7-18,8) para everolimo com uma relação de risco (*hazard ratio* – HR) de 0,66 (IC 95%: 0,53-0,83; $p < 0,0001$). O cabozantinibe também melhorou significativamente a SLP com um HR de 0,51 (IC 95%: 0,41-0,62; $p < 0,0001$) comparado com everolimo. A taxa de resposta objetiva (ORR) também foi maior para cabozantinibe (17%) contra everolimo (3%) ($p < 0,0001$) (Figura 7) – dados publicados por Choueiri 2015/2016 (15, 16).

Na extensão do ensaio (estudo a longo prazo com dados de 2016 publicados por Motzer 2018 (31)), 11% dos pacientes cabozantinibe ($n=36/330$) e 2,4% dos pacientes everolimo ($n=8/328$) permaneceram em tratamento (acompanhamento médio de 28 meses com IIQ 25-30). A SG foi de 21,4 meses para cabozantinibe e 17,1 meses para everolimo com um total de 430 mortes ($n=198$ para cabozantinibe e $n=232$ para everolimo) e ainda com uma relação favorável ao uso de cabozantinibe (HR = 0,70; IC 95%: 0,58-0,85; $p=0,0002$) (Figura 7). Estimativas de referência de SG foram de 44% para cabozantinibe *versus* 34% para everolimo em 24 meses e de 35% *versus* 25% em 30 meses, respectivamente. Análises de subgrupo de SG de acordo com a estratificação de fatores da doença demonstraram resultados consistentes com as análises originais da população total, favorecendo o uso de cabozantinibe em praticamente todos os cenários (ver Figura 10).

Considerando as subanálises publicadas sobre o estudo METEOR, uma avaliação dos pacientes com RCC com metástase basal óssea foi realizada por Escudier 2018 (17). Ao todo, 77 pacientes do grupo cabozantinibe e 65 do grupo everolimo foram analisados. Novamente aqui, os valores de SLP foram superiores para cabozantinibe comparado com everolimo (7,4 meses *versus* 2,7 meses, respectivamente; HR = 0,33; IC 95%: 0,21-0,51; $p < 0,001$). A SG mediana foi também mais longa para o cabozantinibe (20,1 meses *versus* 12,1 meses; HR = 0,54; IC 95%: 0,34-0,84; $p < 0,001$) e ORR mais alto (17% *versus* 0%). De maneira similar, cabozantinibe foi associado à uma melhora significativa nos desfechos clínicos quando comparado ao everolimo independentemente da terapia prévia utilizada, apresentando valores de SLP, SG e ORR superiores em um subanálise publicada por Powles 2018 (19). Os principais resultados desta subanálise estão dispostos na Figura 8.

Figura 7. Resultados de sobrevida do estudo METEOR comparando cabozantinibe e everolimo

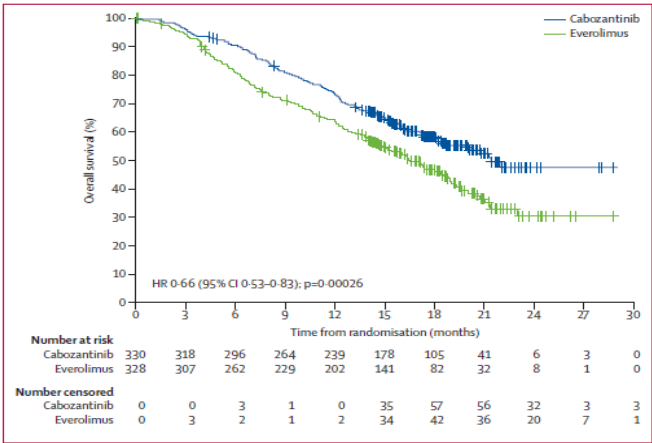


Figure 2: Kaplan-Meier plot of overall survival through Dec 31, 2015. All 658 randomly assigned patients were included in the analysis. The number of patients censored is summarised by interval. HR=hazard ratio.

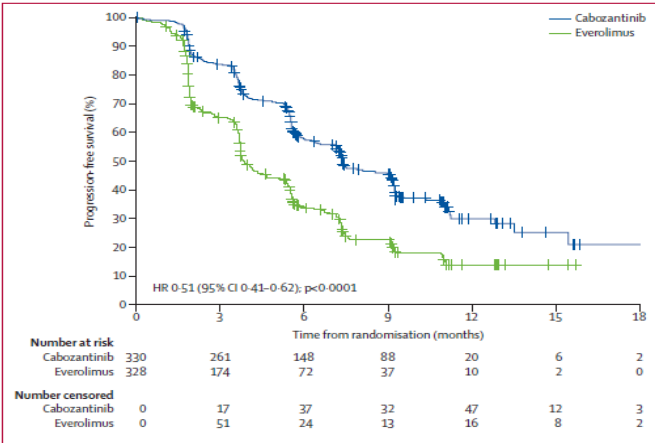


Figure 4: Kaplan-Meier plot of progression-free survival. Data are as of May 22, 2015. Disease progression was assessed by an independent radiology review committee in all 658 randomly assigned patients. The number of patients censored is summarised by interval. HR=hazard ratio.

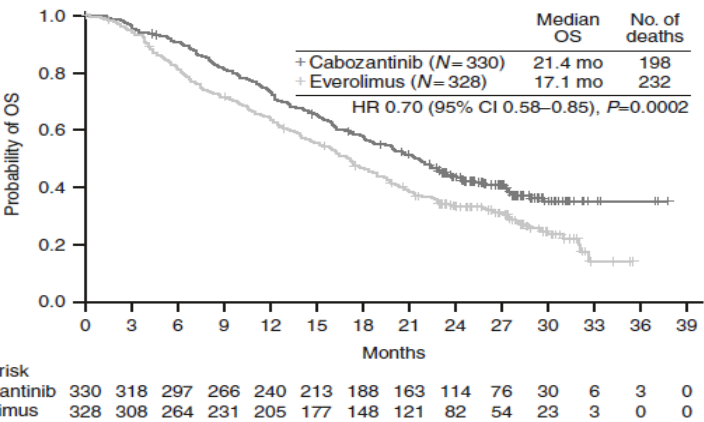
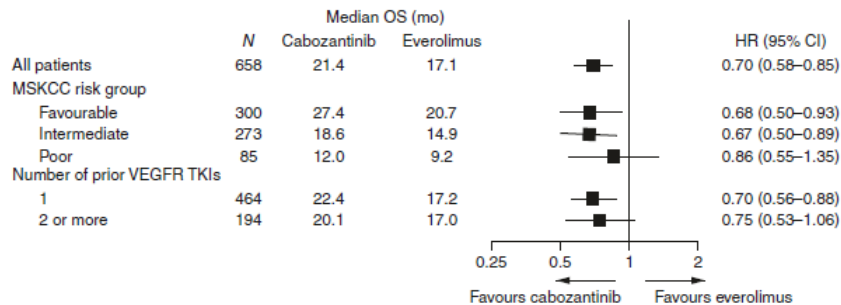


Fig. 1 Overall survival through 2 October 2016. HR hazard ratio, OS overall survival

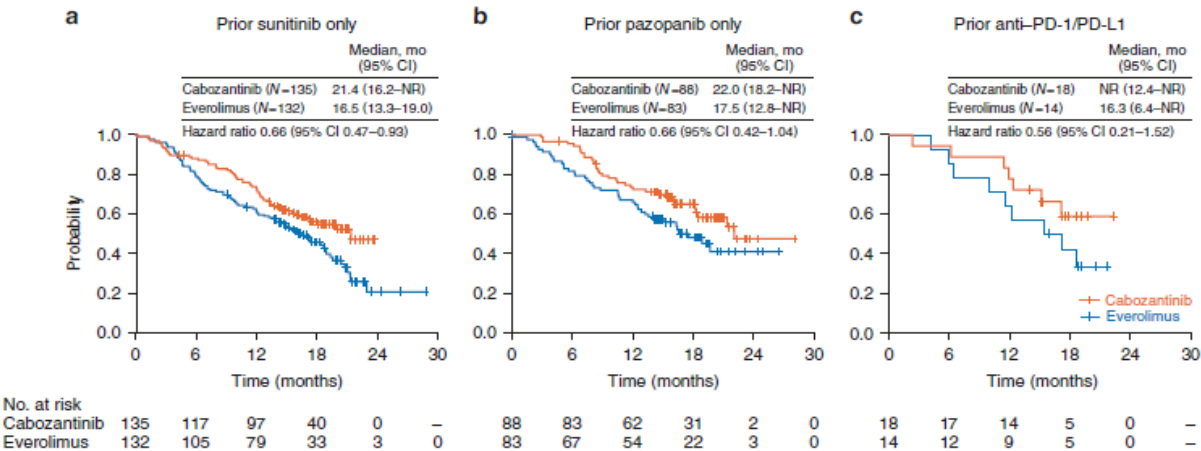
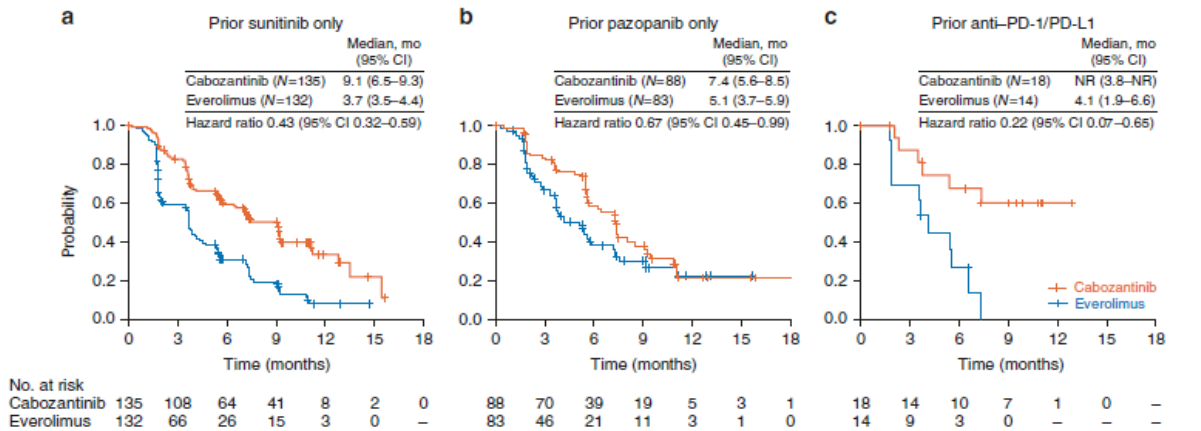
- (a) Curva Kaplan-Meier de sobrevida global (SG) até dezembro de 2015
- (b) Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão (SLP) até maio de 2015
- (c) Curva Kaplan-Meier de sobrevida global (SG) até outubro de 2016

Figura 8. Resultados (gráfico de floresta) da análise de sobrevida global por subgrupos de pacientes



Pacientes estratificados de acordo com a categoria de risco (prognóstico da doença) e número prévio de terapias inibidoras de VEGFR (dados de outubro de 2016) para avaliação da sobrevida global (SG)

Figura 9. Resultados das subanálises de sobrevida dos pacientes do estudo METEOR de acordo com terapia prévia utilizada (sunitinibe, pazopanibe ou anti-PD-1/PD-L1)



(a) Curva Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão (SLP) até maio de 2015

(b) Curva Kaplan-Meier da sobrevida global (SG) até maio de 2015

Para pacientes com uso prévio de sunitinibe (n=267), SLP médio para cabozantinibe foi de 9,1 meses *versus* 3,7 meses para everolimo (HR = 0,43; IC 95%: 0,32-0,59). A SG foi de 21,4 meses *versus* 16,5 meses, respectivamente (HR = 0,66; IC 95%: 0,47-0,93). A ORR = 16% *versus* 3%, respectivamente (p<0,05)

Para pacientes com uso prévio de pazopanibe (n=171), SLP médio para cabozantinibe foi de 7,4 meses *versus* 5,1 meses para everolimo (HR = 0,67; IC 95%: 0,45-0,99). A SG foi de 22,0 meses *versus* 17,5 meses, respectivamente (HR = 0,66; IC 95%: 0,42-1,04). A ORR = 19% *versus* 4%, respectivamente (p<0,05).

Para pacientes com uso prévio de anti-PD-1/PD-L1 (n=32), SLP médio para cabozantinibe não foi alcançado *versus* 4,1 meses para everolimo (HR = 0,22; IC 95%: 0,07-0,65). A SG para cabozantinibe não foi alcançada *versus* 16,3 meses para everolimo (HR = 0,56; IC 95%: 0,21-1,52). A ORR = 22% *versus* 0%, respectivamente (p<0,05).

Segurança

A incidência global de eventos adversos no estudo METEOR independente da causalidade foi de 92% em ambos os grupos de tratamento (n=331/331 do grupo cabozantinibe e n=321/322 do grupo everolimo) (Tabela 11). As taxas de eventos adversos mais relacionadas com o tratamento com cabozantinibe foram diarreia, eritrodisestesia palmo-plantar e hipomagnesemia. O tratamento com everolimo foi mais relacionado à anemia e hiperglicemia.

Os eventos adversos de grau 3-4 foram reportados em n=235 (71%) e n=193 (60%) dos pacientes, respectivamente, sendo os mais comuns hipertensão (n=49 [15%] no grupo cabozantinibe *versus* n=12 [4%] no grupo everolimo); diarreia (n=43 [13%] *versus* n=7 [2%], respectivamente); fadiga (n=36 [11%] *versus* n=24 [7%]); eritrodisestesia palmo-plantar (n=27 [8%] *versus* n=3 [1%]); anemia (n=19 [6%] *versus* n=53 [17%]); hiperglicemia (n=3 [1%] *versus* n=16 [5%]), hipomagnesemia (n=16 [5%] *versus* nenhum caso).

Eventos adversos sérios de grau 3 ou superior ocorreram em n=130 pacientes (39%) do grupo cabozantinibe comparado com n=129 (40%) do grupo everolimo sendo os principais: dor abdominal (n=9 [3%] *versus* n=3 [1%]); efusão pleural (n=8 [2%] *versus* n=7 [2%]); pneumonia (n=7 [2%] *versus* n=13 [4%]); embolia pulmonar (n=7 [2%] *versus* n=1 [<1%]); anemia (n=5 [2%] *versus* n=10 [3%]); dispneia (n=4 [1%] *versus* n=10 [3%]). Durante o estudo, ocorreram 26 (8%) mortes de pacientes do grupo cabozantinibe e n=25 (8%) do grupo everolimo, sendo a maioria relacionada à progressão da doença. Uma morte relacionada ao tratamento ocorreu no grupo cabozantinibe (causa não especificada) e duas no grupo everolimo (n=1 aspergilose infecciosa; n=1 pneumonia).

Redução de doses foram necessárias em 206 pacientes (62%) em uso de cabozantinibe em 80 (25%) em uso de everolimo. A dose mediana diária foi de 43 mg (IIQ 36-56) para cabozantinibe e de 9 mg (IIQ 7-10) para o everolimo. Descontinuações de tratamento devido a eventos adversos foram reportados em 40 (12%) e 34 (11%) pacientes, respectivamente, sendo a razão mais comum para descontinuação, em ambos os grupos, a progressão da doença. Após a descontinuação dos tratamentos, n=181 pacientes (55%) do grupo cabozantinibe e n=165 (50%) do grupo everolimo receberam uma terapia sistêmica anticâncer subsequente.

Tabela 11. Principais eventos adversos reportados no estudo METEOR

	Cabozantinibe (n=331)			Everolimo (n=322)		
	Graus 1/2	Grau 3	Grau 4	Grau 1/2	Grau 3	Grau 4
Qualquer evento adverso	70 (21%)	210 (63%)	25 (8%)	103 (32%)	167 (52%)	26 (8%)
Diarreia	206 (62%)	43 (13%)	0	85 (26%)	7 (2%)	0
Fadiga	159 (48%)	36 (11%)	0	130 (40%)	24 (7%)	0
Náusea	158 (48%)	15 (5%)	0	92 (29%)	1 (<1%)	0
Diminuição no apetite	146 (44%)	10 (3%)	0	111 (35%)	3 (1%)	0
Síndrome eritrodisestesia palmar-plantar	115 (35%)	27 (8%)	0	16 (5%)	3 (1%)	0
Vômito	106 (36%)	7 (2%)	0	44 (14%)	3 (1%)	0
Diminuição de peso	105 (32%)	9 (3%)	0	42 (13%)	0	0
Constipação	89 (27%)	1 (<1%)	0	64 (20%)	1 (<1%)	0
Disgeusia	80 (24%)	0	0	30 (9%)	0	0
Hipotireoidismo	76 (23%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Hipertensão	73 (22%)	49 (15%)	0	14 (4%)	12 (4%)	0
Disfonia	68 (21%)	2 (1%)	0	16 (5%)	0	0
Tosse	67 (20%)	1 (<1%)	0	107 (33%)	3 (1%)	0
Estomatite	65 (20%)	8 (2%)	0	71 (22%)	7 (2%)	0
Inflamação da mucosa	60 (18%)	5 (2%)	0	64 (20%)	10 (3%)	1 (<1%)
Dispneia	56 (17%)	10 (3%)	0	82 (26%)	11 (3%)	3 (1%)
Aumento da aspartato aminotransferase	55 (17%)	5 (2%)	0	19 (6%)	1 (<1%)	0
Dor das costas	54 (16%)	8 (2%)	0	41 (13%)	7 (2%)	0
Rash	52 (16%)	2 (1%)	0	92 (29%)	2 (1%)	0
Astenia	49 (15%)	15 (5%)	0	46 (14%)	8 (2%)	0
Dor abdominal	48 (15%)	8 (2%)	0	27 (8%)	5 (2%)	0
Aumento da alanina aminotransferase	47 (14%)	2 (1%)	1 (<1%)	20 (6%)	1 (<1%)	0
Dor nas extremidades	46 (14%)	5 (2%)	0	31 (10%)	1 (<1%)	0
Espasmos musculares	45 (14%)	0	0	17 (5%)	0	0
Artralgia	43 (13%)	1 (<1%)	0	46 (14%)	4 (1%)	0
Cefaleia	43 (13%)	1 (<1%)	0	42 (13%)	1 (<1%)	0
Anemia	42 (13%)	19 (6%)	0	73 (23%)	53 (17%)	0
Tontura	41 (12%)	1 (<1%)	0	21 (7%)	0	0
Dispepsia	40 (12%)	1 (<1%)	0	15 (5%)	0	0
Edema periférico	39 (12%)	0	0	70 (22%)	6 (2%)	0
Hipomagnesemia	38 (12%)	6 (2%)	10 (3%)	5 (2%)	0	0
Pele seca	37 (11%)	0	0	35 (11%)	0	0
Proteinúria	37 (11%)	8 (2%)	0	28 (9%)	2 (1%)	0
Flatulência	33 (10%)	0	0	7 (2%)	0	0
Insônia	32 (10%)	0	0	33 (10%)	1 (<1%)	0
Pirexia	31 (9%)	3 (1%)	0	57 (18%)	2 (1%)	0
Prurido	27 (8%)	0	0	48 (15%)	1 (<1%)	0
Aumento da creatinina no sangue	17 (5%)	1 (<1%)	0	39 (12%)	0	0
Hiperglicidemia	17 (5%)	4 (1%)	0	31 (10%)	7 (2%)	3 (1%)
Hiperglicemia	15 (5%)	2 (1%)	1 (<1%)	46 (14%)	16 (5%)	0
Epistaxe	14 (4%)	0	0	46 (14%)	0	0

5.3. RESUMO DAS EVIDÊNCIAS – REVISÕES SISTEMÁTICAS

A Tabela 12 apresenta de forma resumida os principais resultados de eficácia e segurança reportados pelas revisões sistemáticas e metanálises publicadas (até 25/09/2018). Todos esses estudos secundários incluíram para análise da eficácia e segurança comparativa do cabozantinibe o estudo METEOR, já previamente descrito (avaliação de pacientes com RCC de células claras avançado ou metastático). Assim, as diferenças entre os estudos são em relação aos tipos de análises estatísticas e subanálises conduzidas, e comparadores utilizados. A descrição mais detalhada dos objetivos dos estudos, métodos e resultados encontrados é apresentada a seguir para cada um dos estudos:

- Amzal *et al.*, 2017 (11)
- Edwards *et al.*, 2018 (12)
- Hale *et al.*, 2018 (13)
- Wiecek *et al.*, 2016 (14)

Tabela 12. Descrição dos resultados das revisões sistemáticas sobre o uso cabozantinibe em RCC avançado

Estudo	Intervenções	Principais resultados
Amzal 2017 (11)	Axitinibe Cabozantinibe Everolimo Nivolumabe Sorafenibe Placebo	Os resultados da metanálise em rede e da curva paramétrica favoreceram o cabozantinibe: Cabozantinibe melhorou significativamente SLP em pacientes com RCC avançado: <ul style="list-style-type: none"> • Cabozantinibe <i>versus</i> Axitinibe: HR = 0,47 (ICr 95%: 0,29-0,76) • Cabozantinibe <i>versus</i> Everolimo: HR = 0,51 (ICr 95%: 0,42-0,62) • Cabozantinibe <i>versus</i> Nivolumabe: HR = 0,58 (ICr 95%: 0,45-0,74) • Cabozantinibe <i>versus</i> Sorafenibe: HR = 0,35 (ICr 95%: 0,23-0,52) • Cabozantinibe <i>versus</i> placebo: HR = 0,15 (ICr 95%: 0,11-0,22) Para SG, cabozantinibe foi estatisticamente superior ao everolimo: HR 0,66 [0,53-0,83])
Edwards 2018 (12)	Axitinibe* Cabozantinibe Everolimo Nivolumabe Sunitinibe* Placebo	Os resultados mostram que o cabozantinibe apresenta melhor perfil do que everolimo e placebo e é similar ao nivolumabe em alguns parâmetros: SLP em pacientes com RCC avançado: <ul style="list-style-type: none"> • Cabozantinibe <i>versus</i> Everolimo: HR = 0,51 (ICr 95%: 0,41-0,63) • Cabozantinibe <i>versus</i> Placebo: HR = 0,17 (ICr 95%: 0,12-0,24) SG em pacientes com RCC avançado: <ul style="list-style-type: none"> • Cabozantinibe <i>versus</i> Everolimo: HR = 0,66 (ICr 95%: 0,53-0,82) • Cabozantinibe <i>versus</i> Nivolumabe: HR = 0,89 (ICr 95%: 0,67-1,12) • Nivolumabe <i>versus</i> Everolimo: HR = 0,73 (ICr 95%: 0,60-0,89) ORR em pacientes com RCC avançado: <ul style="list-style-type: none"> • Cabozantinibe <i>versus</i> Everolimo: OR = 6,67 (ICr 95%: 3,28-12,78) • Cabozantinibe <i>versus</i> Nivolumabe: OR = 0,95 (ICr 95%: 0,46-2,45) Eventos adversos e HRQoL: sem diferenças significativas entre cabozantinibe e everolimo

Hale 2018 (13)	Axitinibe Cabozantinibe Everolimo Nivolumabe Sorafenibe Placebo	Cabozantinibe tem maiores probabilidades de ser a melhor 2ª linha terapêutica tanto em pacientes idosos (≥65 anos), como pacientes não idosos (<65 anos) com RCC avançado. SLP em pacientes em pacientes ≥65 anos: <ul style="list-style-type: none"> • Cabozantinibe <i>versus</i> Placebo: HR = 0,15 (ICr 95%: 0,08-0,28) • Probabilidades de ser a melhor opção: 77,2% SLP em pacientes em pacientes <65 anos: <ul style="list-style-type: none"> • Cabozantinibe <i>versus</i> Placebo: HR = 0,16 (ICr 95%: 0,10-0,27) • Probabilidades de ser a melhor opção: 94,4% SG em pacientes em pacientes ≥65 anos: <ul style="list-style-type: none"> • Cabozantinibe <i>versus</i> Placebo: HR = 0,52 (ICr 95%: 0,21-1,33) • Probabilidades de ser a melhor opção: 90,3% SG em pacientes em pacientes <65 anos: <ul style="list-style-type: none"> • Cabozantinibe <i>versus</i> Placebo: HR = 0,62 (ICr 95%: 0,33-1,19) • Probabilidades de ser a melhor opção: 93,4%
Wiecek 2016 (14)	Cabozantinibe Everolimo Nivolumabe	Cabozantinibe tem maiores probabilidades iniciais de ser a melhor opção quando comparada com nivolumabe. No modelo log-logistic a probabilidade inicial de o cabozantinibe apresentar um HR superior ao nivolumabe para SG foi de 54%, sendo reduzida para 41,5% no 24º mês.

*Em todas as revisões sistemáticas ou metanálises, o estudo primário avaliado para o cabozantinibe foi sempre o METEOR

* Não foram avaliados nas mesmas análises MTC que cabozantinibe

HR: *hazard ratio* (relação de risco); ICr: *credibility interval* (intervalo de credibilidade); HRQoL: *health-quality of life* (qualidade de vida); ORR: *overall response rate* (taxa de resposta global); SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão

5.3.1. Amzal *et al.*, 2017 (11)

Objetivo do estudo

Avaliar a SLP e SG do cabozantinibe comparado com everolimo, nivolumabe, axitinibe, sorafenibe e placebo (melhor suporte de cuidado – *best supportive care*) em pacientes com RCC avançado que progrediram após uso prévio de inibidor tirosina quinase VEGFR.

Métodos

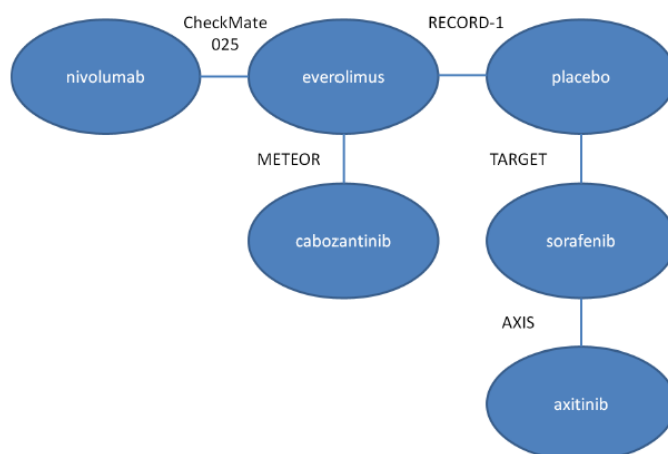
Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida nas bases Medline, Embase e Cochrane Library (CENTRAL) (data da pesquisa 03 de junho de 2016) para encontrar estudos primários (ECR) avaliando pacientes adultos (>18 anos) com RCC avançado previamente tratados, em uso de: cabozantinibe (Cabometyx®); axitinibe (Inlyta®); everolimo (Afinitor®); sorafenibe (Nexavar®); sunitinibe (Sutent®); lenvatinibe (Kisplyx®); ou nivolumabe (Opdivo®), comparados com placebo ou melhor suporte de cuidado. Publicações não foram restringidas por idioma. Os desfechos avaliados foram SLP e SG.

Para análises estatísticas (síntese quantitativa), foi utilizada metanálise em rede (*network meta-analysis*) do tipo Bayesiana e estimação de parâmetros de sobrevivência com entrada de dados a nível de paciente para o estudo METEOR. A medida de efeito utilizada foi hazard ratio (HR) reportada com intervalo de credibilidade (ICr) de 95%. Os modelos (fixos e randômicos) foram estimados com uso de *Markov Chain Monte Carlo* (MCMC) – software WinBUGs. Foram também avaliadas convergência dos modelos e qualidade do ajuste (*goodness of fit*)

Resultados

Ao todo, cinco ECRs foram incluídos para análise, sendo o único METEOR referente ao cabozantinibe (dados utilizados do estudo Choueiri *et al.*, 2016). A rede de comparações está disposta na Figura 10. De maneira geral, os resultados da metanálise em rede e da curva paramétrica favorecem o uso do cabozantinibe, que se mostrou superior aos demais comparadores com maiores probabilidades de longo SLP e SG durante o período de três anos analisado. (Tabela 13).

Figura 10. Rede de comparações da metanálise conduzida por Amzal *et al.*, 2017



O cabozantinibe foi relacionado com melhora significativa da SLP comparado a todas as demais terapias com valores de HR e ICr:

- Cabozantinibe *versus* axitinibe: HR = 0,47 (ICr 95%: 0,29-0,76).
- Cabozantinibe *versus* everolimo: HR = 0,51 (ICr 95%: 0,42-0,62).
- Cabozantinibe *versus* nivolumabe: HR = 0,58 (ICr 95%: 0,45-0,74).
- Cabozantinibe *versus* sorafenibe: HR = 0,35 (ICr 95%: 0,23-0,52).
- Cabozantinibe *versus* placebo: HR = 0,15 (ICr 95%: 0,11-0,22).

Tabela 13. Resultados da metanálise em rede de Amzal *et al.*, 2017 para SG e SLP

Sobrevida Global - HR (ICr 95%)						
	Axitinibe	Cabozantinibe	Everolimo	Nivolumabe	Placebo	Sorafenibe
Axitinibe	NA	1,96 (0,68-1,57)	1,3 (0,46-3,67)	1,78 (0,62-5,09)	0,78 (0,57-1,07)	1,0 (0,79-1,26)
Cabozantinibe	0,51 (0,18-1,48)	NA	0,66 (0,53-0,83)	0,9 (0,69-1,19)	0,4 (0,14-1,09)	0,51 (0,18-1,43)
Everolimo	0,77 (0,27-2,19)	1,52 (1,21-1,9)	NA	1,37 (1,17-1,61)	0,6 (0,22-1,62)	0,77 (0,28-2,12)
Nivolumabe	0,56 (0,2-1,62)	1,11 (0,84-1,46)	0,73 (0,62-0,86)	NA	0,44 (0,16-1,2)	0,56 (0,2-1,57)
Placebo	1,29 (1,93-1,77)	2,53 (0,91-6,98)	1,67 (0,62-4,49)	2,28 (0,84-6,23)	NA	1,28 (1,04-1,59)
Sorafenibe	1,0 (0,79-1,27)	1,97 (0,7-5,57)	1,3 (0,47-3,58)	1,78 (0,64-4,96)	0,78 (0,63-0,97)	NA
Sobrevida livre de progressão - HR (ICr 95%)						
	Axitinibe	Cabozantinibe	Everolimo	Nivolumabe	Placebo	Sorafenibe
Axitinibe	NA	2.13 (1,32-3,43)	1,09 (0,7-1,66)	1,24 (0,78-1,96)	0,33 (0,23-0,46)	0,74 (0,58-0,95)
Cabozantinibe	0,47 (0,29-0,76)	NA	0,51 (0,42-0,62)	0,58 (0,45-0,74)	0,15 (0,11-0,22)	0,35 (0,23-0,52)
Everolimo	0,92 (0,59-1,42)	1,96 (1,62-2,37)	NA	1,14 (0,97-1,33)	0,3 (0,23-0,4)	0,68 (0,48-0,97)
Nivolumabe	0,81 (0,51-1,29)	1,73 (1,35-2,21)	0,88 (0,75-1,03)	NA	0,26 (0,19-0,36)	0,6 (0,41-0,89)
Placebo	3,07 (2,2-4,28)	6,54 (4,65-9,19)	3,33 (2,51-4,42)	3,79 (2,75-5,22)	NA	2,27 (1,83-2,83)
Sorafenibe	1,35 (1,05-1,74)	2,88 (1,92-4,31)	1,47 (1,03-2,1)	1,67 (1,13-2,46)	0,44 (0,35-0,55)	NA

5.3.2. Edwards *et al.*, 2018 (12)

Objetivo do estudo

Avaliar a efetividade clínica e custo-efetividade do axitinibe, cabozantinibe, everolimo, nivolumabe, sunitinibe e placebo (BSC) em pacientes adultos com RCC avançado ou metastático previamente tratados com inibidor VEGFR.

Métodos

Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida nas bases de dados Medline, Embase, Cochrane Library – CENTRAL, *Database of Abstracts of Reviews and Effects* (DARE) e *Health Technology Assessment* (HTA) (janeiro de 2016) para reunir estudos primários (ECR e estudos não randomizados – não ECR) avaliando pacientes adultos (>18 anos) com RCC avançado previamente tratados, em uso de alguma terapia a seguir: axitinibe, cabozantinibe, everolimo, nivolumabe e sunitinibe, comparados com placebo ou melhor suporte de cuidado (BSC). Os desfechos avaliados

quantitativamente foram SLP, SG, ORR. Eventos adversos e qualidade de vida foram sumarizados narrativamente.

O método utilizado para síntese quantitativa foi metanálise em rede por comparação múltipla Bayesiana MTC (*multiple treatment comparison*) utilizando MCMC (WinBUGS). Todos os desfechos foram considerados independentemente. O HR foi utilizado como medida de efeito para sumarizar os desfechos SLP e SG, enquanto que *odds ratio* (OR) foi utilizado para as taxas de resposta (ORR), todos com ICr de 95%. Foram testados ambos modelos (fixos e randômicos) e reportados dados de convergência e *goodness of fit* das redes.

Resultados

Ao todo 12 estudos foram avaliados: quatro ECRs (n=2618) e oito não ECRs (n=1526). Somente um estudo referiu-se ao cabozantinibe – ECR METEOR, já mencionado previamente. A rede inicial de comparações está ilustrada na Figura 11. Análises estatísticas foram descritas para: cabozantinibe, everolimo, nivolumabe e placebo. Axitinibe e sunitinibe não fizeram parte das análises iniciais.

Os resultados mostram que o cabozantinibe tem SLP mais longa que o everolimo (HR = 0,51; ICr 95%: 0,41-0,63) e ambos os tratamentos são melhores que o placebo. Tanto o cabozantinibe (HR = 0,66; ICr 95%: 0,53-0,82) quanto o nivolumabe (HR = 0,73; ICr 95%: 0,60-0,89) apresentam SG mais longos que o everolimo. Com relação a ORR, todos os tratamentos (everolimo, cabozantinibe e nivolumabe) foram estatisticamente superiores ao placebo. Cabozantinibe apresentou melhores resultados do que everolimo com OR = 6,67 (ICr 95%: 3,28-12,78). Com relação aos desfechos de eventos adversos e qualidade de vida, os resultados do estudo METEOR não mostram diferenças significativas entre cabozantinibe e everolimo para a maior parte dos resultados. Everolimo parece ser favorecido na análise de qualidade de vida em uma das escalas avaliadas, mas as pontuações entre as terapias foram similares para outras duas escalas

Figura 11. Rede geral de comparações da metanálise conduzida por Edwards *et al.*, 2018

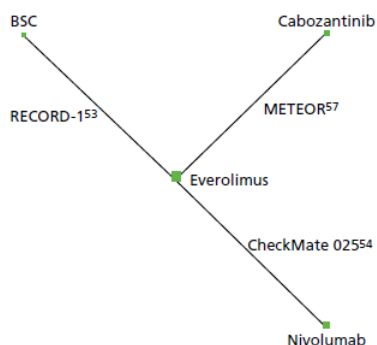


Tabela 14. Resultados da metanálise em rede de Edwards *et al.*, 2018 para SLP, SG e ORR

Sobrevida livre de progressão				
	BSC	Cabozantinibe	Everolimo	
Everolimo	0,33 (0,25-0,43)	1,95 (1,59-2,42)	-	
Cabozantinibe	0,17 (0,12-0,24)	-	0,51 (0,41-0,63)	
BSC	-	6,04 (4,24-8,40)	3,06 (2,31-3,98)	
Sobrevida global				
	BSC	Nivolumabe	Cabozantinibe	Everolimo
Everolimo	0,53 (0,22-1,64)	1,36 (1,12-1,67)	1,51 (1,21-1,89)	-
Cabozantinibe	0,34 (0,14-1,12)	0,89 (0,67-1,22)	-	0,66 (0,53-0,82)
Nivolumabe	0,38 (0,16-1,23)	-	1,12 (0,82-1,49)	0,73 (0,60-0,89)
BSC	-	2,62 (0,82-6,43)	2,90 (0,89-7,19)	1,90 (0,61-4,50)
Taxa de resposta objetiva				
	BSC	Nivolumabe	Cabozantinibe	Everolimo
Everolimo	7,14 (1,32-8,216)	0,16 (0,10-0,27)	0,15 (1,21-1,89)	-
Cabozantinibe	42,12 (7,55-51,921)	0,95 (0,96-2,45)	-	6,67 (3,28-12,78)
Nivolumabe	41,67 (7,56-50,276)	-	1,05 (0,41-2,18)	6,18 (3,75-9,84)
BSC	-	0,02 (0,00002-0,13)	0,02 (0,00002-0,13)	0,14 (0,001-0,76)

5.3.3. Hale *et al.*, 2018 (13)

Objetivo do estudo

Avaliar a eficácia dos tratamentos de primeira e segunda linhas em pacientes idosos (≥ 65 anos) e comparar os resultados com pacientes jovens com RCC avançado ou metastático.

Métodos

Estudos de fase III (ECR) reportando dados de SLP e SG com terapias-alvo para RCC foram escolhidos para realizar as análises quantitativas. Não foi conduzida revisão sistemática. Os pacientes foram estratificados de acordo com idade (≥ 65 anos). Foram conduzidas metanálises em rede com método Bayesiano para cada desfecho sendo utilizado modelo MCMC (software R e Stan) tanto para avaliação das terapias de primeira linha como para aquelas de segunda linha (em pacientes com falha prévia a inibidor VEGFR). Foram também calculadas as probabilidades de cada terapia ser a melhor ou pior para os desfechos SG e SLP. As medidas de efeito foram reportadas como HR e com ICr de 95%. As terapias de segunda linha avaliadas foram: axitinibe, cabozantinibe, everolimo, nivolumabe ou sorafenibe, comparadas contra placebo.

Resultados

O METEOR foi o ECR utilizado para reunir dados para cabozantinibe. No cenário de segunda linha de tratamento, o cabozantinibe é provavelmente a terapia mais eficaz para pacientes idosos com valores para SLP de HR = 0,15 (IC 95%: 0,08-0,28) *versus* placebo e probabilidades de 77,2% de ser a melhor opção. Em pacientes com idade inferior a 65 anos, o SLP de cabozantinibe *versus* placebo foi de HR = 0,16 (IC 95%: 0,10-0,27), com uma probabilidade ainda maior (94,4%) de ser a melhor terapia. Com relação ao desfecho SG, a comparação cabozantinibe *versus* placebo apresentou valores HR = 0,52 (IC 95%: 0,21-1,33) e HR = 0,62 (IC 95%: 0,33-1,19) para pacientes idosos e não idosos, respectivamente. Porém, essa terapia ainda tem as maiores probabilidades de ser a melhor em ambos os cenários (90,3% e 93,4%, respectivamente). A Tabela 15 apresenta um resumo dos estudos incluídos na rede de segunda linha de terapias:

Tabela 15. Resumo dos dados dos estudos incluídos na metanálise em rede de Hale et al., 2018 (terapias de segunda linha)

Estudo	População	Braços	Sobrevida global HR (IC 95%)		Sobrevida livre de progressão HR (IC 95%)	
Target	Pacientes com carcinoma renal de células claras avançado, que falharam à terapia prévia	Sorafenibe, 400 mg 2 vezes ao dia (n=451) Placebo (n=452)	0,88 (0,74- 1,04)		<65 anos (n=496) 0,48 (0,37- 0,64)	≥65 anos (n=212) 0,34 (0,21- 0,53)
Record-1	Pacientes com carcinoma de células renais metastático que progrediram com sunitinibe, sorafenibe ou ambos	Everolimo 10 mg 1 vez ao dia (n=272) Placebo (n=138)	0,87 (0,65- 1,17)		<65 anos (n=259) 0,30 (0,21- 0,45)	≥65 anos (n=151) 0,28 (0,17- 0,49)
Axis	Pacientes com carcinoma de células renais metastático que progrediram à primeira-linha de terapia com sunitinibe, bevacizumabe + interferon-alfa, tensiolimo, ou citocinas	Axitinibe 5 mg 2 vezes ao dia (n=361) Sorafenibe 400 mg 2 vezes ao dia (n=362)	0,97 (0,80- 1,17)		<65 anos (n=476) 0,68 (0,53- 0,86)	≥65 anos (n=247) 0,69 (0,49- 0,93)
CheckMate 025	Pacientes com carcinoma renal de células claras avançado que receberam um ou dois regimes prévios de terapia anti-angiogênica	Nivolumabe 3 mg/kg a cada 2 semanas (n=410) Everolimo 10 mg 1 vez ao dia (n=411)	<65 anos (n=467) 0,78 (0,60- 1,01)	≥65 anos (n=324) 0,74 (0,55- 1,01)	0,88 (0,75- 1,03)	
METEOR	Pacientes com carcinoma renal de células claras avançado ou metastático previamente tratado com um ou mais inibidor de tirosina-quinase VEGFR	Cabozantinibe 60 mg 1 vez ao dia (n=330)	<65 anos (n=395) 0,72 (0,54- 0,95)	≥65 anos (n=664) 0,62 (0,44- 0,88)	<65 anos (n=394) 0,53 (0,41- 0,68)	≥65 anos (n=264) 0,50 (0,36- 0,69)

Tabela 16. Resultados da metanálise em rede de Hale et al., 2018 para os desfechos SG e SLP de acordo com as estratificações de idades

Faixa etária	Terapia	HR (IC 95%)	Probabilidade melhor que placebo	Probabilidade melhor terapia	Probabilidade eficácia relativa melhor em pacientes com <65 anos do que com ≥65 anos
Sobrevida global <65 anos	Sorafenibe	0,93	60,1%	4,7%	41,4%
	Everolimo	(0,58-1,55)	67,2%	0%	47,4%
	Axitinibe	0,89	62,9%	8,1%	39,8%
	Nivolumabe	(0,50-1,51)	89,3%	26,6%	45,2%
	Cabozantinibe	0,91	93,4%	58,1%	39,4%
		(0,50-1,64) 0,68 (0,37-1,24) 0,62 (0,33-1,19)			
Sobrevida global ≥65 anos	Sorafenibe	0,76	66,8%	16,1%	
	Everolimo	(0,23-2,20)	64,8%	0%	
	Axitinibe	0,83	71,1%	17%	
	Nivolumabe	(0,34-2,03)	83,3%	13,8%	
	Cabozantinibe	0,74	90,3%	48,4%	
		(0,24-2,37) 0,63 (0,24-1,61) 0,52 (0,21-1,33)			

Sobrevida livre de progressão <65 anos	Sorafenibe	0,48	100%	0%	13,8%
	Everolimo	(0,36-0,64)	100%	0%	44,9%
	Axitinibe	0,31	100%	1,7%	21,4%
	Nivolumabe	(0,20-0,46)	100%	4%	40,3%
	Cabozantinibe	0,32	100%	94,4%	-
		(0,22-0,49)			
Sobrevida livre de progressão ≥65 anos		0,29			
		(0,15-0,53)			
		0,16			
		(0,10-0,27)			
	Sorafenibe	0,36	100%	0%	
	Everolimo	(0,22-0,59)	100%	0%	
	Axitinibe	0,30	100%	10,1%	
	Nivolumabe	(0,17-0,51)	99,9%	12,7%	
	Cabozantinibe	0,25	100%	72,2%	
		(0,14-0,45)			
		0,24			
		(0,10-0,60)			
		0,15			
		(0,08-0,28)			

Nota: comparado a placebo

Valores de desfecho em HR com 95% ICr (terapia comparada com placebo). Probabilidades de cada terapia ser a melhor ou pior para cada desfecho estão em porcentagem

5.3.4. Wiecek *et al.*, 2016 (14)

Objetivo do estudo

Comparar a SG entre nivolumabe e cabozantinibe a partir de dois estudos pivotais em pacientes com RCC avançado ou metastático que falharam com terapia prévia (inibidor VEGFR).

Métodos

Dois estudos de fase III (ECR) com terapias-alvo para RCC foram escolhidos para realizar as análises quantitativas (estudo METEOR do cabozantinibe e estudo CheckMate do nivolumabe). Não foi conduzida revisão sistemática. Uma comparação indireta tradicional utilizando método de Bucher foi inicialmente conduzida (modelo fixo). No entanto, outros modelos com metanálise em rede paramétrica Bayesiana foram implementados com os dados de SG obtidos a partir das curvas de Kaplan-Meier relatadas nos dois estudos primários, considerando, assim, variações de risco ao longo do tempo. Medidas de efeito foram reportadas como HR e ICr 95%. Diferentes distribuições e parâmetros foram assumidos para cada modelo (software utilizado: WinBUGS)

Resultados

O estudo METEOR foi incluindo para avaliação do cabozantinibe. O método Bucher (modelo fixo) favoreceu o cabozantinibe comparado com nivolumabe, com um HR para SG de 1,09 (0,77-1,54). No entanto, os outros quatro modelos construídos (log-logistic; Weibull; Gompertz; exponencial) apresentam HR variável ao longo do tempo e demonstraram melhores ajustes de dados do que o modelo fixo (Tabela 17).

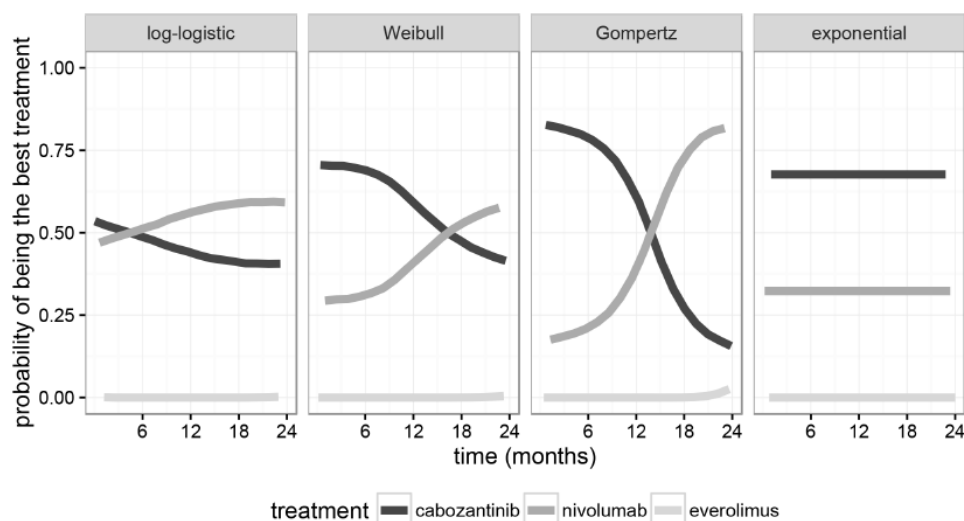
Em geral, nesses modelos mais ajustados, o cabozantinibe apresentou uma probabilidade inicial mais favorável de ser a melhor terapia. Porém, há uma tendência inversa que favorece o nivolumabe após certo período de tempo, dependendo de cada modelo (>5 meses). No modelo log-logistic a probabilidade inicial de o cabozantinibe apresentar um HR superior ao nivolumabe para SG foi de 54%, sendo reduzida para 41,5% no 24º mês. No entanto, as diferenças de SG ajustadas entre os dois tratamentos são pequenas (Figura 12). O cabozantinibe parece ser uma melhor opção terapêutica inicial, principalmente para pacientes com pior prognóstico.

Tabela 17. Resultados dos diferentes modelos de análise de Wiecek *et al.*, 2016 para o desfecho SG

Tempo (meses)	Média HR derivada do modelo (ICr 95%)			
	Log-logística DIC = 419,7 (<i>best fit</i>)	DIC Weibull = 434,4	DIC Gompertz = 469,1	DIC exponencial (<i>worst fit</i>)
3	1,37 (0,76-2,38)	1,25 (0,61-2,34)	1,31 (0,73-2,19)	1,06 (0,81-1,37)
6	0,94 (0,68-1,29)	1,09 (0,72-1,61)	1,14 (0,74-1,69)	1,06 (0,81-1,37)
9	0,78 (0,57-1,03)	1,03 (0,70-1,45)	1,00 (0,68-1,41)	1,06 (0,81-1,37)
12	0,70 (0,50-0,96)	0,99 (0,64-1,47)	0,89 (0,56-1,32)	1,06 (0,81-1,37)
15	0,66 (0,45-0,93)	0,97 (0,57-1,54)	0,80 (0,43-1,35)	1,06 (0,81-1,37)
18	0,64 (0,43-0,92)	0,96 (0,5101,67)	0,73 (0,32-1,41)	1,06 (0,81-1,37)
21	0,63 (0,42-0,92)	0,95 (0,47-1,70)	0,67 (0,24-1,51)	1,06 (0,81-1,37)
24	0,63 (0,42-0,92)	0,84 (0,43-1,77)	0,62 (0,17-1,62)	1,06 (0,81-1,37)

Valores de desfecho em HR com 95% ICr para comparação nivolumabe *versus* cabozantinibe

Figura 12. Probabilidades de cada terapia ser a melhor para SG de acordo com cada modelo em diferentes períodos de tempo (Wiecek et al., 2016)



5.4. REVISÃO DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS

A seguir estão descritos as características e resultados gerais de dois estudos observacionais e dois resumos de evento científico (*abstract*) sobre o uso de cabozantinibe em pacientes com RCC avançado ou metastático que tenham feito uso de terapia prévia. Esses foram os principais achados na literatura sobre o tema.

5.4.1. Procopio et al., 2018 (20)

“Safety and efficacy of cabozantinib in metastatic renal-cell carcinoma: real-world data from an Italian managed access program”

- **Objetivo do estudo:** avaliar a segurança e a atividade do cabozantinibe em uma população com RCC avançado ou metastático após uso de tratamentos prévios.
- **Coleta de dados:** 24 centros italianos entre setembro 2016/ dezembro 2016.
- **População:** pacientes adultos (>18 anos) com RCC avançado ou metastático de qualquer tipo (células claras ou não) que progrediram após uso de um ou mais terapias sistêmicas (inibidores de tirosina-quinase, anticorpos monoclonais incluindo terapias-alvo VEGF, inibidor PD-1/PD-L1).

- **Intervenção:** cabozantinibe 60 mg, via oral, uma vez ao dia (doses reduzidas a 40 mg ou 20 mg se necessário).

- **Resultados principais:** (Figuras 13 e Tabela 18)
 - + Total de pacientes: 96.
 - + Cabozantinibe foi administrado como segunda linha terapêutica em 28 pacientes (29%) e como terceira linha em 18 pacientes (19%). Os outros pacientes (n=50; 52%) falharam previamente como mais de três terapias.
 - + Maioria dos pacientes (n=66; 69%) começaram cabozantinibe em doses de 60 mg enquanto outros n=29 (30%) iniciaram terapia com 40 mg.
 - + Respostas ao tumor foram avaliadas pelo critério radiológico RECIST (*Response evaluation criteria in solid tumours*). Resposta parcial ao tratamento foi reportada em 35 pacientes (36%), enquanto que 33 pacientes (34%) apresentaram doença estável e 28 (30%) progrediram. Nenhum paciente apresentou resposta completa.
 - + Duração média da resposta: seis meses.
 - + SLP foi de 8,0 meses (0,5 a 10,8 meses).
 - + Média de SG não foi alcançada, sendo valor de SG de um ano igual a 65%.
 - + Incidência de qualquer evento adverso foi de 94%, sendo que 35 pacientes (36%) apresentaram eventos adversos grau 3-4.
 - + Eventos adversos mais comuns: astenia (42%), diarreia (38%), hipertensão (5%), eritrodisestesia palmo-plantar (30%), mucosite (26%), náusea (21%), hipertensão (21%).
 - + Eventos adversos grau 3-4 mais comuns: diarreia (7%); astenia (7%); hipertensão (5%).
 - + Cinco pacientes descontinuaram cabozantinibe em função de eventos adversos (embolia pulmonar, sangramento gastrointestinal, diarreia, fadiga).
 - + Mortes reportadas no estudo foram relacionadas somente à progressão da doença.

Figura 13. Curva Kaplan-Meier para SLPSLP e SG do estudo observacional de Procopio *et al.*, 2018

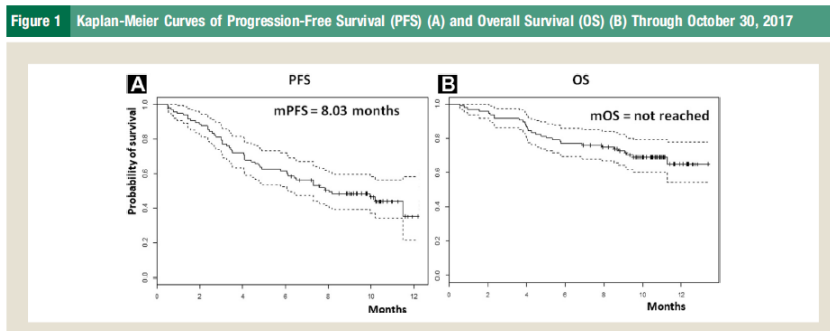


Tabela 18. Resultados de segurança e tolerabilidade do estudo observacional de Procopio *et al.*, 2018

Evento	Qualquer grau, n (%)	Graus 3/4, n (%)
Qualquer evento adverso	90 (94)	35 (36)
Astenia	40 (42)	7 (7)
Diarreia	37 (38)	7 (7)
HFS	29 (30)	2 (2)
Inflamação da mucosa	25 (26)	3 (3)
Náusea	21 (21)	1 (1)
Hipertensão	20 (21)	5 (5)
Hipotireoidismo	20 (21)	1 (1)
Outros toxicidades gastrointestinais	10 (10)	0
Vômito	8 (8)	1 (1)
Diminuição do apetite	8 (8)	0
Toxicidade cutânea	8 (8)	0
Embolia pulmonar	4 (4)	4 (4)
Pneumonite	2 (2)	2 (2)
Hemorragia	2 (2)	1 (1)
Artralgia	2 (2)	0
Pneumonite	1 (1)	1 (1)
Outras toxicidades	10 (10)	2 (2)

5.4.2. Prisciandaro *et al.*, 2018 (21)

“Safety and efficacy of cabozantinib for metastatic nonclear renal cell carcinoma real-world data from an Italian managed access program”

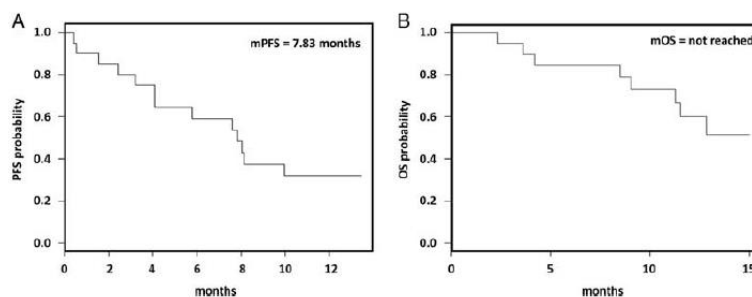
- **Objetivo:** avaliar a atividade do cabozantinibe em RCC de células *não claras* em pacientes com falha prévia com terapia sistêmica (ou seja, carcinomas renais mais raros).

***Este estudo foi conduzido pelos mesmos pesquisadores do grupo Procopio *et al.*, 2018.

- **Coleta de dados:** 24 centros/hospitais italianos entre setembro 2016/ janeiro 2018.

- **População:** pacientes adultos (>18 anos) com RCC avançado ou metastático de qualquer de células não claras que progrediram após uso de um ou mais terapias sistêmicas (inibidores de tirosina-quinase, anticorpos monoclonais incluindo terapias-alvo VEGF, inibidor PD-1/PD-L1).
- **Intervenção:** cabozantinibe 60 mg, via oral, uma vez ao dia em ciclos de 28 dias (doses reduzidas a 40 mg ou 20 mg se necessário).
- Resultados principais: (Figura 14)
 - + Total de pacientes: 17.
 - + Diagnósticos: três pacientes (18%) com RCC papilar tipo I, nove (53%) com RCC papilar tipo II, três (18%) com RCC cromofóbico, dois (11%) com carcinoma de ducto coletor.
 - + Ao todo 11 pacientes (65%) começaram tratamento com cabozantinibe 60 mg e seis (35%) começaram com doses de 40 mg.
 - + Respostas ao tumor foram avaliadas pelo critério radiológico RECIST (*Response evaluation criteria in solid tumours*). Resposta parcial ao tratamento foi reportada em seis pacientes (35%), enquanto que outros seis pacientes (35%) apresentaram doença estável e cinco (30%) progrediram. Nenhum paciente apresentou resposta completa.
 - + Duração média da resposta: 7,7 meses.
 - + SLP médio foi de 7,83 meses (0,4 a 13,4 meses).
 - + Média SG não foi alcançada, sendo SG em um ano de aproximadamente 60%.
 - + Incidência de qualquer evento adverso foi de 94%, sendo 41% eventos de grau 3-4.
 - + Eventos adversos mais comuns foram: astenia (41%), diarreia (35%), aumento de aminotransferase (35%), inflamação de mucosas (35%), eritrodisestesia palmo-plantar (24%), hipotireoidismo (24%), náusea (18%), hipertensão (18%).
 - + Eventos adversos grau 3-4 mais comuns foram diarreia (11%) e astenia (11%).
 - + Somente um paciente descontinuou o tratamento devido a evento adversos não relacionado ao RCC.
 - + Eventos adversos que levaram a redução de dose foram de grau 3: aumento de aminotransferase, diarreia e fadiga.
 - + Mortes durante o estudo foram relacionadas à progressão da doença.

Figura 14. Curva Kaplan-Meier para SLP e SG do estudo observacional de Prisciandaro *et al.*, 2018



5.4.3. Lemke *et al.*, 2018 – abstract (22)

“Real-world experience with cabozantinib in metastatic clear cell renal cell carcinoma (mRCCCC)”

- **Objetivo:** avaliar os efeitos do cabozantinibe em RCC de células claras em estado avançado ou metastático em “mundo real”.
- **Coleta de dados:** Um centro de estudo (MD Anderson Cancer Center – Estados Unidos) de 2015-2018.
- **População:** pacientes adultos (>18 anos) com RCC avançado ou metastático de células claras que receberam cabozantinibe como segunda, terceira, quarta ou posteriores linhas de tratamento. Todos os pacientes receberam ao menos um inibidor VEGFR prévio.
- **Intervenção:** cabozantinibe.
- **Resultados principais:**
 - + Total de pacientes: 38.
 - + Ao todo, 22 pacientes (58%) tiveram nova doença metastática (média de três sítios, incluindo ossos, fígado, cérebro) e 32 (84%) passaram por nefrectomia.
 - + Ao todo, seis pacientes (16%) receberam cabozantinibe como segunda linha de tratamento; 10 (26%) como terceira linha de tratamento e 22 (38%) como quarta linha ou posterior.
 - + Todos os pacientes receberam ao menos um inibidor VEGFR prévio e 24 (63%) receberam inibidor de ponto de verificação (*immune checkpoint inhibitor*).
 - + Taxa de controle do RCC chegou a 90%.

- + Ao todo um paciente (3%) apresentou resposta completa, 11 (29%) tiveram resposta parcial, 23 (60%) alcançaram doença estável, três (8%) tiveram progressão da doença (respostas ao tumor foram avaliadas pelo critério radiológico RECIST).
- + Vinte e dois pacientes (58%) necessitaram redução de dose e 24 (63%) descontinuaram tratamento por toxicidade relacionada ao cabozantinibe.
- + Média de tratamento foi de 32,2 semanas (15,7-130,7 semanas).
- + Principais eventos adversos estão reportados na Tabela 19, sendo os mais comuns: fadiga (61%), eritrodisestesia palmo-plantar (34%), hipotireoidismo (34%) e diarreia (29%). Eventos grau 3-4 mais comuns foram fadiga (13%) e hipertensão (13%).

Tabela 19. Resultados de segurança e tolerabilidade do estudo observacional de Lemke *et al.*, 2018

Evento adverso	Qualquer grau, n (%)	Grau 3/4 , n (%)
Hipertensão	9 (24)	5 (13)
Diarreia	11 (29)	0
Síndrome mão-pé	13 (34)	1 (3)
Transaminite	3 (8)	1 (3)
Hipotireoidismo	13 (34)	0
Fadiga	23 (61)	5 (13)
Perda de peso	5 (13)	0
Mucosite	7 (18)	1 (3)
Anorexia	7 (18)	0

5.4.4. De Liano *et al.*, 2018 (23)

“Cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Real world experience from the UK”

- **Objetivo:** avaliar os efeitos do cabozantinibe em RCC avançado ou metastático - “mundo real”.
- **Coleta de dados:** Sete centros de estudo do Reino Unido de setembro 2016 a setembro 2017
- **População:** pacientes adultos (>18 anos) com RCC avançado ou metastático de células claras que receberam cabozantinibe como segunda, terceira ou quarta ou posteriores linhas de tratamento. Todos os pacientes receberam ao menos uma terapia sistêmica prévia.
- **Intervenção:** cabozantinibe.

- Resultados principais:
 - + Total de pacientes: 128.
 - + Pacientes com nefrectomia prévia: n=93 (73%).
 - + Ao todo 107 pacientes (84%) tinham RCC de células claras.
 - + Metástases reportadas: pulmão, ossos, fígado e cérebro.
 - + Cabozantinibe foi usado como segunda linha de tratamento em 56 pacientes (44%), como terceira linha em 38 (30%), como quarta linha em 24 (19%) e como quinta linha ou posterior em 11 (8%).
 - + Noventa e nove pacientes foram avaliados pelo critério RECIST: 31 (31%) alcançaram resposta parcial, 31 (31%) apresentaram doença estável, 37 (37%) tiveram a doença progredida.
 - + Tempo médio de seguimento: 6,0 meses.
 - + Média SG foi de 7,7 meses (7,0-8,4 meses).
 - + SLP médio foi de 6,7 meses (4,8-8,6 meses).
 - + Setenta e um pacientes (55%) tiveram redução da dose do cabozantinibe.
 - + Foram reportados 46 casos (36%) de eventos adversos grau 3-4, principalmente fadiga (10%), diarreia (9%), mucosite (5%), eritrodisestesia palmo-plantar (5%).
 - + Ao todo, nove pacientes (7%) descontinuaram o tratamento por toxicidade.

6. DISCUSSÃO

As terapias-alvo têm se tornado uma opção para o tratamento de muitos tipos de câncer, principalmente aqueles como RCC, que não respondem bem à quimio ou radioterapias, e ainda representam um dos mais agressivos tumores de foro urológico. Nos casos de tumor localizado e limitado ao rim ao diagnóstico, a primeira abordagem recomendada é a nefrectomia (parcial ou radical), que representa o padrão terapêutico curativo apenas para tumores não metastáticos. Porém, a nefrectomia não é curativa para os tumores metastáticos e seu uso tem sido questionado nos dias atuais, em estudos FASE III randomizados, como CARMENA Trial. (1, 9, 10).

As terapias-alvo usadas de RCC avançado ou metastático agem bloqueando a angiogênese ou proteínas tirosina-quinases envolvidas com a sinalização celular e crescimento dos tumores (via mTOR). O cabozantinibe é um dos representantes dessa nova classe terapêutica que age inibindo diferentes receptores de tirosinoquinases como receptores RET, AXL, c-Met e o receptor do fator estimulador de crescimento endotelial vascular (VEGFR) (5, 6). Esse medicamento já havia sido previamente aprovado em 2012 pelo FDA e em 2014 pela EMA para o tratamento de câncer medular de tireoide. Em 2016, o cabozantinibe foi aprovado para uso como segunda linha de tratamento ou posterior no RCC avançado ou metastático. (5, 6).

A presente revisão sistemática reuniu evidências de um único ensaio clínico randomizado (METEOR - NCT01865747) que apresentou qualidade metodológica satisfatória e cujos resultados foram publicados em diferentes artigos (15-19), e de outras quatro revisões sistemáticas e metanálises que, apesar de compararem o perfil de diferentes terapias-alvo para RCC, utilizam o mesmo estudo METEOR como fonte de dados do cabozantinibe (11-14). Estudos observacionais adicionais (dois artigos completos e dois *abstracts* de evento científico) foram reunidos para avaliar o perfil dessa terapia em cenário de vida real (20-23).

O estudo METEOR comparou a eficácia e segurança do cabozantinibe (60 mg via oral, uma vez ao dia) com everolimo (10 mg via oral, uma vez ao dia) e concluiu que cabozantinibe foi associado a uma melhora significativa em todos desfechos clínicos quando comparado a outra terapia para RCC avançado (células claras) com falha com inibidor VEGFR, ou seja, podendo ser efetivamente utilizado a partir de segunda linha de tratamento para esses pacientes (SLP de 7,4 meses com HR = 0,51; IC 95%: 0,41-0,62; $p < 0,0001$ quando comparado com everolimo). Dados em longo prazo também demonstraram uma SG para o cabozantinibe de 21,4 meses com HR = 0,70 (IC 95%: 0,58-0,85; $p = 0,0002$) quando comparado com everolimo. Adicionalmente, análises de subgrupo apenas com pacientes com metástases ósseas também evidenciaram que o cabozantinibe é eficaz nesses casos (taxa objetiva de resposta de 17% *versus* 0% do everolimo), com SG de 20,1 meses e HR = 0,54 (IC

95%: 0,34-0,84; $p < 0,001$) quando comparado ao everolimo. Além disso, cabozantinibe demonstrou, significativamente, melhor perfil para o tratamento de pacientes com falhas prévias com sunitinibe, pazopanibe ou anti-PD-1/PD-L1.

As revisões sistemáticas e metanálises em rede Bayesiana confirmaram que o cabozantinibe melhora significativamente SLP em pacientes com RCC avançado e falha terapêutica prévia quando comparado com placebo, axitinibe, everolimo, nivolumabe ou sorafenibe. Além disso, o cabozantinibe não foi inferior a nenhuma das terapias para SG ou ORR, tendo as maiores probabilidades ser a melhor segunda linha terapêutica para esses pacientes, com probabilidades variando entre 77% a 94%. Os estudos observacionais confirmaram que, aparentemente, o perfil de efetividade do cabozantinibe se mantém no cenário de vida real, tanto em pacientes com RCC de células claras (convencional), como também para tumores menos comuns (papilar, cromofóbico e carcinoma de tubo ou ducto coletor). As taxas de controle da doença em todos os estudos observacionais (conduzidos em centros da Itália, Reino Unido e Estados Unidos) foram consideradas satisfatórias: em torno de 30%-36% dos pacientes alcançaram uma resposta parcial e outros 30%-60% dos pacientes foram considerados com a doença estável. Resultados de SLP foram similares, ficando em torno de 6,7 a 8,0 meses.

Os resultados dos estudos orientam quanto a necessidade de monitoramento durante o uso do cabozantinibe, principalmente em função de alguns eventos adversos de grau 3-4 relacionados ao medicamento, o que pode exigir redução da dose (para 40 mg ou 20 mg/dia) ou suspensão temporária ou definitiva do tratamento. No estudo METEOR, 92% dos pacientes reportaram algum evento adverso e as maiores taxas de incidência (>5%) foram para os eventos: hipertensão, diarreia, fadiga, eritrodisestesia palmo-plantar, anemia, hipomagnesemia. Os principais eventos relacionados ao cabozantinibe foram: hipertensão, diarreia, astenia, fadiga, eritrodisestesia palmo-plantar. Eventos de grau 3-4 foram reportados em torno de 30-40% dos casos. Em torno de 50-60% dos pacientes tiveram a dose do tratamento reduzida em função de eventos adversos e em torno de 10% dos pacientes descontinuaram em função da toxicidade do cabozantinibe. Todas as mortes reportadas nos estudos foram associadas à progressão da doença e não ao tratamento.

Assim, as evidências aqui reunidas suportam o uso do cabozantinibe como opção terapêutica de segunda ou posteriores linhas para o tratamento de RCC avançado ou metastático em pacientes adultos (com diferentes características basais) que tenham falhado previamente com pelo menos um inibidor tirosinoquinase ou VEGFR. Apesar de somente um estudo clínico ter sido conduzido (METEOR), o mesmo mostrou-se robusto, com um comparador ativo, duração prolongada e avaliação de diferentes desfechos. Ademais, as metanálises e estatísticas adicionais conduzidas com os dados desse estudo simulam diferentes cenários nos quais o cabozantinibe prevalece como uma boa opção terapêutica quando comparada com outras terapias-alvo e placebo. O perfil de efetividade a longo

prazo e em cenário de vida real parecem promissores, apesar dos desfechos de sobrevida nos estudos observacionais serem limitados ao curto tempo de seguimento. O perfil de segurança dessa terapia deve ser avaliado com cuidado para cada paciente, principalmente em função do aparecimento de alguns eventos sérios ou toxicidade. Porém, de maneira geral, o cabozantinibe é bem tolerado na dose inicial de 60 mg/dia, sendo os principais eventos adversos manejáveis. Se necessário, reduções de dose para 40 ou 20 mg pode ser realizadas.

7. CONCLUSÕES

- As evidências aqui reunidas suportam o uso do cabozantinibe como opção terapêutica de segunda linha de tratamento do RCC avançado ou metastático em pacientes adultos (com diferentes características basais).
- As revisões sistemáticas, comparações indiretas e metanálises em rede demonstram que o cabozantinibe tem as maiores probabilidades de ser a melhor segunda linha terapêutica tanto em termos de SLP quanto SG quando comparado com placebo, everolimo, axitinibe, nivolumabe, sorafenibe para tratamento do RCC avançado ou metastático.
- Doses iniciais recomendadas são de 60 mg/dia (via oral), podendo ser reduzidas à 40 ou 20 mg/dia quando do aparecimento de eventos adversos.
- O ensaio clínico METEOR, as metanálises comparativas e os estudos observacionais reunidos na presente revisão demonstram que o cabozantinibe apresenta um bom perfil de eficácia e segurança para o tratamento de pacientes adultos (>18 anos) com RCC avançado ou metastático de células claras.
- Apesar de somente um estudo clínico de fase III ter sido conduzido com a população em questão (METEOR), análises adicionais e estudos de vida real já foram realizados e demonstram um perfil terapêutico estável do cabozantinibe.
- O cabozantinibe também tem um perfil de segurança manejável. Pacientes em uso de cabozantinibe devem ser monitorados em relação à toxicidade da terapia e aparecimento de alguns eventos adversos, principalmente hipertensão, diarreia, astenia, fadiga, eritrodisestesia palmo-plantar.
- Análises de subgrupo apenas com pacientes com metástases ósseas também evidenciaram que o cabozantinibe é eficaz nesses casos (taxa objetiva de resposta de 17% versus 0% do everolimo), com SG de 20,1 meses e HR = 0,54 (IC 95%: 0,34-0,84; $p < 0,001$) quando comparado ao everolimo.
- O cabozantinibe é provavelmente a terapia mais eficaz para pacientes idosos com valores para SLP de HR = 0,15 (IC 95%: 0,08-0,28) *versus* placebo e probabilidades de 77,2% de ser a melhor opção. Em pacientes com idade inferior a 65 anos, o SLP de cabozantinibe *versus* placebo foi de HR = 0,16 (IC 95%: 0,10-0,27), com uma probabilidade ainda maior (94,4%) de ser a melhor terapia.
- Além disso, cabozantinibe demonstrou, significativamente, melhor perfil para o tratamento de pacientes com falhas prévias com sunitinibe, pazopanibe ou anti-PD-1/PD-L1.

8. ANEXO I

LISTA DE ESTUDOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA NA ÍNTEGRA

Estudo	Motivo de exclusão após leitura na íntegra
Boegemann M. Cabozantinib as new option for renal cell carcinoma pretreated with TKI: final results of the randomized phase III approval study (METEOR). Onkologe. 2017;1-2.	<i>Abstract</i> de evento científico – resultados já cobertos por outras publicações completas
Bracarda S, Choueiri TK, Powles T, Motzer RJ, Olencki T, Frontera OA, et al. Efficacy of cabozantinib vs everolimus in advanced renal cell carcinoma with bone metastases: results from the phase 3 METEOR study. European journal of Cancer Conference, ECCO 2017 Netherlands. 2017;72(Supplement 1):S196.	<i>Abstract</i> de evento científico – resultados já cobertos por outras publicações completas
Cella D, Escudier B, Tannir N, Powles T, Donskov F, Peltola K, et al. Quality of life (QoL) in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib vs everolimus for advanced renal cell carcinoma (RCC). Annals of Oncology Conference: 41st European Society for Medical Oncology Congress, ESMO 2016 Denmark. 2016;27(no pagination).	<i>Abstract</i> de evento científico – resultados já cobertos por outras publicações completas
Cella D, Escudier B, Tannir NM, Powles T, Donskov F, Peltola K, et al. Quality of Life Outcomes for Cabozantinib Versus Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: METEOR Phase III Randomized Trial. J Clin Oncol. 2018;36(8):757-64	Desfecho não relacionado à eficácia ou segurança (qualidade de vida)
Choueiri T, Escudier B, Powles T, Mainwaring P, Rini B, Donskov F, et al. Cabozantinib versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: results of the randomized phase 3 METEOR trial. European Journal of Cancer. 2015;51:S708-S9.	<i>Abstract</i> de evento científico – resultados já cobertos por outras publicações completas
Choueiri TK, Halabi S, Sanford B, Hahn O, Michaelson MD, Walsh M, et al. PR CABOZantinib versus SUNitinib (CABOSUN) as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) of poor and intermediate risk groups: results from ALLIANCE A031203 trial. Annals of Oncology Conference: 41 st European Society for Medical Oncology Congress, ESMO 2016 Denmark. 2016;27(no pagination).	<i>Abstract</i> de evento científico – resultados já cobertos por outras publicações completas

Estudo	Motivo de exclusão após leitura na íntegra
Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Hahn O, Michaelson MD, et al. Progression-free survival (PFS) by independent review and updated overall survival (OS) results from Alliance A031203 trial (CABOSUN): cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Annals of Oncology Conference: 42nd European Society for Medical Oncology Congress, ESMO 2017 Spain. 2017;28(Supplement 5):v623.	<i>Abstract</i> de evento científico – resultados já cobertos por outras publicações completas
Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. J Clin Oncol. 2017;35(6):591-7.	População: pacientes virgens de tratamento (sem uso prévio de VEGFR)
Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. Eur J Cancer. 2018;94:115-25.	População: pacientes virgens de tratamento (sem uso prévio de VEGFR)
Das M. Cabozantinib improves clinical outcomes in renal cancer. Lancet Oncol. 2017;18(1):e2.	Tipo de estudo: Comentário
Donskov F, Motzer RJ, Voog E, Hovey EJ, Grulich C, Nott LM, et al. Outcomes based on age in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib (cabo) versus everolimus (eve) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). Journal of Clinical Oncology Conference: 2017 Genitourinary Cancers Symposium United states. 2017;35(6 Supplement 1).	<i>Abstract</i> de evento científico – resultados já cobertos por outras publicações completas
Grande E, Choueiri TK, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, et al. Effect of prior systemic therapy on clinical outcomes with cabozantinib vs everolimus in advanced renal cell carcinoma: results from the phase 3 METEOR study. European Journal of Cancer Conference: European Cancer Congress, ECCO 2017. Netherlands. 2017;72:S197S8.	<i>Abstract</i> de evento científico – resultados já cobertos por outras publicações completas
He HL, Yao WX. A network meta-analysis of short-term efficacy of different single-drug targeted therapies in the treatment of renal cell carcinoma. Bioscience reports. 2017;37(6).	População: pacientes virgens de tratamento (sem uso prévio de VEGFR)

Estudo	Motivo de exclusão após leitura na íntegra
Heng D, Kollmannsberger C, Basappa N, Knox J, Wood L, Zalewski P, et al. Clinical outcomes for Canadian patients in the phase 3 METEOR study of cabozantinib vs. everolimus in advanced renal cell carcinoma. Canadian Urological Association Journal Conference: 72nd Annual Meeting, Canada. 2017;11(6 Supplement 4):S258.	<i>Abstract</i> de evento científico – resultados já cobertos por outras publicações completas
Heo JH, Park C, Rascati KL. Indirect comparisons of safety of targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: a network meta-analysis. Value in Health Conference: ISPOR 22nd Annual International Meeting United states. 2017;20(5):A87.	<i>Abstract</i> de evento científico – resultados já cobertos por outras publicações completas
Hessel C, Mangeshkar M, Motzer RJ, Escudier B, Powles TB, Schwab G, et al. Evaluation of the novel "trial within a trial" design of METEOR, a randomized phase 3 trial of cabozantinib versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). Annals of Oncology Conference: 41st European Society for Medical Oncology Congress, ESMO 2016 Denmark 2016;27(no pagination).	<i>Abstract</i> de evento científico – resultados já cobertos por outras publicações completas
Lacy S, Hutmacher MM, Yang B, Motzer RJ, Escudier BJ, Powles T, et al. Cabozantinib (C) exposure-response (ER) modeling of safety endpoints in patients (pts) with renal cell carcinoma (RCC) in the phase III METEOR study. Journal of Clinical Oncology Conference: 2017 Genitourinary Cancers Symposium United states. 2017;35(6 Supplement 1)	<i>Abstract</i> de evento científico – resultados já cobertos por outras publicações completas
Li X, Dai D, Chen B, Tang H, Xie X, Wei W. Efficacy of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors for the treatment of advanced solid cancers: a literature-based meta-analysis of 46 randomised control trials. Plos one. 2018;13(2) (no pagination).	População: pacientes virgens de tratamento (sem uso prévio de VEGFR)
Mainwaring P, Powles T, Escudier BJ, Tannir NM, Rini BI, Hammers HJ, et al. Overall survival (OS) in meteor, a randomised phase III trial of cabozantinib versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). Asia-pacific Journal of Clinical Oncology Conference: 44th Annual Scientific Meeting of the Clinical Oncology Society of Australia, COSA 2017 Australia. 2017;13(Supplement 4):109.	<i>Abstract</i> de evento científico – resultados já cobertos por outras publicações completas
Nct. A Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib Compared to Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/show/nct03141177 . 2017.	Tipo de estudo: protocolo de ensaio clínico ainda sem resultados
Nct. CANTATA: cB-839 With Cabozantinib vs. Cabozantinib With Placebo in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/show/nct03428217 . 2018.	Tipo de estudo: protocolo de ensaio clínico ainda sem resultados

Estudo	Motivo de exclusão após leitura na íntegra
Osanto S, van der Hulle T. Cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in adults following prior vascular endothelial growth factor targeted therapy: clinical trial evidence and experience. Ther Adv Urol. 2018;10(3):109-23.	Tipo de estudo: revisão narrativa
Pal SK, Motzer RJ, Fishman MN, McDermott RS, Passos-Coelho J, Kopyltsov E, et al. Analysis of overall survival (OS) based on tumor target lesion change in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib (cabo) versus everolimus (eve) in advanced renal cell carcinoma (RCC). Journal of Clinical Oncology Conference: 2017 Genitourinary Cancers Symposium United states. 2017;35(6 Supplement 1) (no pagination).	<i>Abstract</i> de evento científico – resultados já cobertos por outras publicações completas
Pal SK, Tangen CM, Thompson IM, Shuch BM, Haas NB, George DJ, et al. A randomized, phase II efficacy assessment of multiple MET kinase inhibitors in metastatic papillary renal carcinoma (PRCC): SWOG S1500. Journal of Clinical Oncology Conference: 2017 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO United states. 2017;35(15 Supplement 1) (no pagination).	<i>Abstract</i> de evento científico – resultados já cobertos por outras publicações completas
Powles T, Escudier B, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, Hammers HJ, et al. METEOR: results from the randomized phase 3 trial of cabozantinib versus everolimus in pts with advanced renal cell carcinoma (RCC). BJU international Conference: 14th International Kidney Cancer Symposium Miami. 2015;116:19.	<i>Abstract</i> de evento científico – resultados já cobertos por outras publicações completas
Powles T, Escudier B, Motzer RJ, Tannir NM, Scheffold C, Aftab DT, et al. Clinical outcomes based on MET expression level in METEOR, a randomized phase 3 trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). BJU international Conference: 15th International Kidney Cancer Symposium United states. 2016;118:4.	<i>Abstract</i> de evento científico – resultados já cobertos por outras publicações completas
Powles TB, Escudier B, De Souza P, Chowdhury S, Pook D, Harmenberg U, et al. Efficacy of cabozantinib (cabo) vs everolimus (eve) by metastatic site and tumor burden in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) in the phase 3 METEOR trial. Annals of Oncology Conference: 41st European Society for Medical Oncology Congress, ESMO 2016 Denmark. 2016;27.	<i>Abstract</i> de evento científico – resultados já cobertos por outras publicações completas

Estudo	Motivo de exclusão após leitura na íntegra
Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Heng DY, Scheffold C, Clary DO, et al. Patient outcomes based on prognostic risk groups in METEOR, a randomized phase 3 study of cabozantinib (cabo) versus everolimus (eve) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC). European Urology Conference: 8th European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancers, Italy. 2016;15(13):e1546 - e7.	<i>Abstract</i> de evento científico – resultados já cobertos por outras publicações completas
Powles T, Motzer RJ, George DJ, Jonasch E, Pal S, Tannir NM, et al. Outcomes based on plasma biomarkers in METEOR, a randomized phase 3 trial of cabozantinib (c) vs everolimus (e) in advanced renal cell carcinoma (rcc). Annals of Oncology Conference: 42nd ESMO, 2017 Spain. 2017;28(Supplement 5):v307 - v8.	<i>Abstract</i> de evento científico – resultados já cobertos por outras publicações completas
Roviello G, Generali D. Influence of Prior Tyrosine Kinase Inhibitor on Survival for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Nivolumab or Cabozantinib: Data from a Literature-based Meta-analysis. Eur Urol. 2017;72(6):1027-8.	Tipo de estudo: carta ao editor (comentário)
Schmidinger M, Motzer RJ, Powles T, Escudier B, Tannir NM, Mainwaring PN, et al. Overall survival results from the phase 3 trial of cabozantinib vs everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR). European Journal of Cancer Conference: European Cancer Congress, ECCO 2017 Netherlands. 2017;72(Supplement 1):S187 - S8.	<i>Abstract</i> de evento científico – resultados já cobertos por outras publicações completas
Schmidt E, Lister J, Neumann M, Wiecek W, Fu S, Vataire AL, 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. Target Oncol. 2018;13(2):205-16.	População: pacientes virgens de tratamento (sem uso prévio de VEGFR)
Tannir N, Powles T, Motzer RJ, Rolland F, Gravis G, Staehler M, et al. Analysis of regional differences in the phase 3 METEOR study of cabozantinib (cabo) versus everolimus (eve) in advanced renal cell carcinoma (RCC). Annals of Oncology Conference: 41st European Society for Medical Oncology Congress, ESMO 2016 Denmark. 2016;27.	<i>Abstract</i> de evento científico – resultados já cobertos por outras publicações completas
Tannir NM, Powles T, Escudier BJ, Donskov F, Grunwald V, Sternberg CN, et al. Clinical outcomes by nephrectomy status in METEOR, a randomized phase 3 trial of cabozantinib (cabo) vs everolimus (eve) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC). Journal of Clinical Oncology Conference: 2017 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO United States. 2017;35(15 Supplement 1).	<i>Abstract</i> de evento científico – resultados já cobertos por outras publicações completas

Estudo	Motivo de exclusão após leitura na íntegra
Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Ye XY, Chandrasekar T, Farrell AM, et al. First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol. 2018;74(3):309-21.	População: pacientes virgens de tratamento (sem uso prévio de VEGFR)
Williams P, Marteau F, Gabriel S, Beaumont J, Mangeshkar M, Baer J, et al. Long-term trends in health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with cabozantinib or everolimus. Quality of life Research Conference: 24th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research, ISOQOL 2017 United states. 2017;26(1 Supplement 1):59.	<i>Abstract</i> de evento científico – resultados já cobertos por outras publicações completas
Worley L. Cabozantinib and nivolumab for renal cell carcinoma. Lancet Oncol. 2015;16(15):e531.	Tipo de estudo: comentário

9. REFERÊNCIAS

1. 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 Cell Renal Cancer. *European urology*. 2018;73(1):311-5.
2. International Agency for Research on Cancer. New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018. <https://www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018> última verificação em 05/04/2019.
3. Ministério da Saúde MS. Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais: Ministério da Saúde; 2014. http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Carcinoma-CelRenais_2014.pdf última verificação em 05/04/2019.
4. Kumar A, Kumari N, Gupta V, Prasad R. Renal Cell Carcinoma: Molecular Aspects. *Indian journal of clinical biochemistry: IJCB*. 2018;33(3):246-54.
5. US FDA. Cabozantinib <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm497483.htm> última verificação em 05/04/2019.
6. European Medicines Agency EMA. Cabozantinib <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cabometyx> última verificação em 05/04/2019.
7. Government of Canada. Cabozantinib <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=en&code=97150> última verificação em 05/04/2019.
8. Resolução RE N. 2802, de 10 de outubro de 2018 http://www.in.gov.br/materia//asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/45171637 última verificação em 05/04/2019.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. Wiecek W, Karcher H. Nivolumab versus Cabozantinib: Comparing Overall Survival in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *PLoS One*. 2016;11(6):e0155389.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.