
Dr. Renan Orsati Clara

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

Impacto Orçamentário apresentado 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.....	3
2.	Abreviaturas.....	4
3.	Avaliação econômica	5
3.1.	Revisão da literatura.....	5
3.1.1.	Descrição dos Estudos Selecionados	5
3.1.2.	Avaliações de agências de ATS internacionais	8
3.2.	Análise de impacto orçamentário	10
3.3.	Conclusões.....	20
4.	Anexo I	22
4.1.	MATERIAIS DE ADMINISTRAÇÃO.....	22
4.2.	Taxas de administração.....	23
4.3.	Eventos adversos	24
4.3.1.	Anemia	24
4.3.2.	Diarreia.....	24
4.3.3.	Fadiga	24
4.3.1.	Hipertensão	24
4.3.2.	Hipomagnesemia.....	24
4.3.3.	Eritrodisestesia palmo-plantar	25
4.3.1.	Dispneia	25
4.3.1.	Hiperglicemia.....	25
4.3.1.	Pirexia	25
4.3.1.	Proteinúria	25
4.3.1.	Estomatite	26
4.3.1.	Perda de peso	26
4.3.1.	Perda de apetite	26
4.3.1.	Pulmonite	26
4.3.1.	Aumento de transaminases	26
4.3.1.	Hipertrigliceridemia	27
4.3.1.	Dor abdominal	27
4.3.1.	Dor nas costas.....	27
5.	REFERÊNCIAS.....	28

1. ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Análises econômicas completas e parciais na literatura - Cabozantinibe para CCRa - características.....	5
Tabela 2 Análises econômicas completas e parciais na literatura – Cabozantinibe para CCRa - resultados.....	6
Tabela 3 Market share proposto pra Cabometyx® (Cabozantinibe).....	11
Tabela 4 Sobrevivência sem progressão de sunitinibe e pazopanibe	12
Tabela 5 Sobrevivência geral de sunitinibe e pazopanibe.....	12
Tabela 6 Taxas de progressão de cabozantinibe e nivolumabe	13
Tabela 7 População elegível a tratamento de 2º Linha por ano	13
Tabela 8 Custos utilizados no impacto orçamentário	15
Tabela 9 Custo base anual por paciente.....	16
Tabela 10 Impacto orçamentário anual.....	16
Tabela 11 Impacto sem incorporação de Cabometyx® (Cabozantinibe).....	17
Tabela 12 Impacto com incorporação de Cabometyx® (Cabozantinibe).....	17
Tabela 13 Administração via port-a-cath - nivolumabe.....	22
Tabela 14 Administração via acesso venoso periférico - Nivolumabe	23
Tabela 15 Taxas de terapia oncológica.....	23

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*)

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

SG – sobrevida global

USD – dólar americano

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

3. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

3.1. REVISÃO DA LITERATURA

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

A busca por relatórios de avaliação de tecnologias em saúde foi realizada nas seguintes agências internacionais: NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) (1), CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) (2), PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) (3) e HAS (*Haute Autorité de Santé*) (4).

3.1.1. Descrição dos Estudos Seleccionados

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

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

<i>Autor e país (perspectiva)</i>	<i>Análise</i>	<i>Comparador e indicação</i>	<i>Tipo de modelo</i>	<i>Tempo horizonte</i>	<i>Tipo de custos (ano)</i>	<i>Tipos e fonte de parâmetros de eficácia/segurança</i>
Meng J., 2018 England (5) E Lister J., 2017 England (6)	CEA	Cabozantinib vs everolimus vs nivolumab vs axitinib para CCRa	<i>Partitioned survival model</i>	30 anos	Custos diretos (drogas e recursos)	METEOR, CheckMate025 e AXIS
Lister J., 2017 Scotland (7)	CEA	Cabozantinib vs everolimus vs axitinib para CCRa	NR	30 anos	Custos diretos	METEOR e AXIS
Hart LA., 2017 USA (8)	CEA	Cabozantinib vs everolimus para CCRa	<i>Partitioned survival model</i>	NR	NR	METEOR
Kim S., 2018 South Korea (9)	CEA	Cabozantinib vs nivolumab para CCRa	<i>Partitioned survival model</i>	30 anos	Custos diretos (drogas, recursos e EAs)	METEOR e CheckMate025

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

Os resultados destes estudos estão resumidos na tabela abaixo.

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

Autor e país (perspectiva)	Comparador	Custo total	Desfecho	ICER
Meng J., 2018 England (5) e	Cabozantinibe	GBP 84.136	1,78 QALYs	-
	Everolimo	GBP 31.980	1,40 QALYs	GBP 98.967/QALY
Lister J., 2017 England (6)	Nivolumabe	GBP 90.878	1.60 QALYs	GBP 137.450/QALY
	Axitinibe	GBP 46.448	1,40 QALYs	Dominante
Lister J., 2017 Scotland (7)	Cabozantinibe	GBP 86.378	2,21 QALYs	-
	Everolimo	NR	NR	GBP 115.473/QALY
	Axitinibe	NR	NR	GBP 97.224/QALY
Hart LA., 2017 USA (8)	Cabozantinibe	USD 49.811 ¹	0,32 QALYs ¹	-
	Everolimo	USD 0 ¹	0 QALYs ¹	USD 154.194/QALY
Kim S., 2018 South Korea (9)	Cabozantinibe	USD 5.275	0,23 QALYs	-
	Nivolumabe	NR	NR	USD 22.954/QALY

1- Incremental em relação ao everolimo

NR: Não reportado

Meng J. et. al., 2018 (5)

Pôster apresentado em conferência como Lister J., 2017 (6).

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

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

Lister J. et al., 2017 (7)

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

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

Hart L. e Carlson 2017 (8)

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

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

Kim S. et al., 2018 (9)

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

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

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

3.1.2. Avaliações de agências de ATS internacionais

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

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

3.1.2.1. NICE – Reino Unido

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

O comitê de avaliação da agência concluiu que para a indicação, os comparadores relevantes foram o axitinibe e o nivolumabe. A principal evidência para o cabozantinibe disponível é o estudo clínico randomizado aberto METEOR, que compara o cabozantinibe ao everolimo, portanto foi desenvolvida uma meta-análise em rede para comparar indiretamente os tratamentos (1).

Para a análise de custo-efetividade, foi utilizado um modelo econômico de sobrevida em três estágios, que o comitê considerou apropriado para capturar a história natural da doença. Os estados de saúde incluídos no modelo foram doença pré-progressão, doença progredida e morte. A análise incremental mostrou que o Cabometyx® (cabozantinibe) foi associado a uma relação custo-efetividade incremental (ICER) que ficou abaixo de GBP 50.000,00 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) adquirida em comparação com o axitinibe. Também notou que, nas análises incrementais, o Cabometyx® (cabozantinibe) era mais eficaz e menos dispendioso que o nivolumabe (1).

3.1.2.2. CADTH – Canadá

No Canadá, o Cabometyx® (cabozantinibe) foi submetido a 6 de Outubro de 2017 para o tratamento de pacientes com carcinoma de células renais. Mais tarde, a submissão foi suspensa por ausência dos requerimentos para submissão na categoria necessária (2). Em Outubro de 2018, Cabometyx® (cabozantinibe) foi resubmetido ao CADTH e está em análise pela agência.

3.1.2.3. PBS – Austrália

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

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

Na análise econômica, foi realizada uma análise de custo-efetividade comparando o cabozantinibe ao everolimo e uma análise de custo-minimização, comparando o cabozantinibe com nivolumabe. O modelo utilizado contemplava três estágios de saúde, que representam a doença pré-progressão, doença progredida e morte. Os resultados de custos e efetividade totais e incrementais não foram divulgados. (3).

3.1.2.4. HAS – França

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

A agência concluiu que o Cabometyx® (cabozantinibe) apresenta um valor clínico adicional em relação ao everolimo dada superioridade em termos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Assim, a HAS recomendou a inclusão do Cabometyx® (cabozantinibe) na lista de produtos reembolsáveis para fornecimento por farmacêuticos e para uso hospitalar (4).

3.2. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido para estimar o impacto financeiro após a introdução do Cabometyx® (Cabozantinibe) no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro, comparado ao cenário atual apenas com nivolumabe. O modelo foi desenvolvido em Microsoft Excel® seguindo as diretrizes do Ministério da Saúde.

3.2.1.1. Perspectiva da análise

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

3.2.1.2. Horizonte temporal da análise

O tempo horizonte estabelecido foi de cinco anos após a introdução da terapia, de acordo com a diretriz do Ministério da Saúde para Análises de Impacto Orçamentário. (10)

Considerando-se o ciclo de atualização do Rol atual, foi considerado o período de 2021 a 2025 para a análise.

3.2.1.3. Cenários

Neste modelo, um cenário simula o gasto do sistema de saúde com a introdução do Cabometyx® (Cabozantinibe) para o tratamento de carcinoma de células renais avançado utilizando valores de *market share* progressivos. Esse cenário foi comparado a outro que representa a prática utilizada atualmente para a doença.

- Cenário proposto: Considera o gasto com Cabometyx® (Cabozantinibe). Para refletir a realidade de uma possível incorporação, um *market share* progressivo foi incluído baseado em projeções de mercado disponíveis à Ipsen.
- Cenário referência: Representa o cenário atual, em que apenas é feito uso de nivolumabe para esta indicação. A diferença entre os custos do cenário proposto e o cenário referência representarão o impacto orçamentário adicional.

3.2.1.4. Comparadores

O mesmo comprador utilizado na análise econômica foi considerado também no impacto orçamentário. Assim como na análise econômica o uso de Cabometyx® (Cabozantinibe) foi comparado com o uso de nivolumabe.

Assumiu-se que todas as opções terapêuticas presentes nas diretrizes clínicas brasileiras, que apresentassem administração intravenosa e que fossem voltadas ao tratamento da indicação de

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

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

- Excluir Everolimo, Sorafenibe e Axitinibe, uma vez que não estão listados no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde do sistema de saúde suplementar;
- Excluir Pazopanibe e Sunitinibe, uma vez que estão listados no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde para o tratamento em primeira linha, enquanto a combinação de lenvatinibe e everolimo é utilizada em segunda linha de tratamento;
- Excluir Bevacizumabe devido à indicação de bula ser em primeira linha de tratamento, enquanto a combinação de lenvatinibe e everolimo é utilizada em segunda linha de tratamento.
- Exclusão de tensirolimo por não constar da recomendação mais atual do SBOC para 2ª linha (11);
- Inclusão do nivolumabe por recomendação na diretriz atual do SBOC para uso em 2ª linha (11).

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

3.2.1.5. Market share

Um crescimento progressivo de *market share* foi proposto refletindo cada um dos cinco anos do tempo horizonte, conforme projeção da Ipsen.

Tabela 3 Market share proposto pra Cabometyx® (Cabozantinibe)

Market Share do Cabozantinibe (para 2º Linha):	2020	0,0%
	2021	10,7%
	2022	32,5%
	2022	48,1%
	2023	59,6%
	2025	59,6%

3.2.1.6. População de interesse e dinâmicas da doença

O cálculo da população elegível é fundamental para estimar o impacto de uma nova tecnologia. Isto é feito utilizando dados epidemiológicos, de preferência do país de origem. Desta forma, uma revisão da literatura foi realizada para encontrar dados epidemiológicos de carcinoma de células renais avançado.

A incidência anual de carcinoma renal no Brasil foi obtida da *Internation Agency for Research on Cancer*, vinculada a Organização Mundial da Saúde.(12, 13). Destes, a porcentagem de pacientes com carcinoma metastático ou avançado no momento do diagnóstico foi estimado com base no estudo de Gupta *et al* (14).

A taxa de progressão dos pacientes para segunda linha foi calculada a partir de um estudo clínico de sobrevivência sem progressão com sunitinibe e pazopanibe, tratamentos de primeira linha aprovados para a indicação. Para isso, utilizam-se os resultados de sobrevida livre de progressão e sobrevida global após 12 meses, 24 meses e 36 meses. (15)

Tabela 4 Sobrevivência sem progressão de sunitinibe e pazopanibe

Sobrevivência sem progressão		
Tempo de tratamento	Sunitinib	Pazopanib
12m	43%	39%
24m	24%	20%
36m	14%	15%

Tabela 5 Sobrevivência geral de sunitinibe e pazopanibe

Sobrevivência		
Tempo de tratamento	Sunitinib	Pazopanib
12m	77%	81%
24m	58%	59%
36m	42%	45%

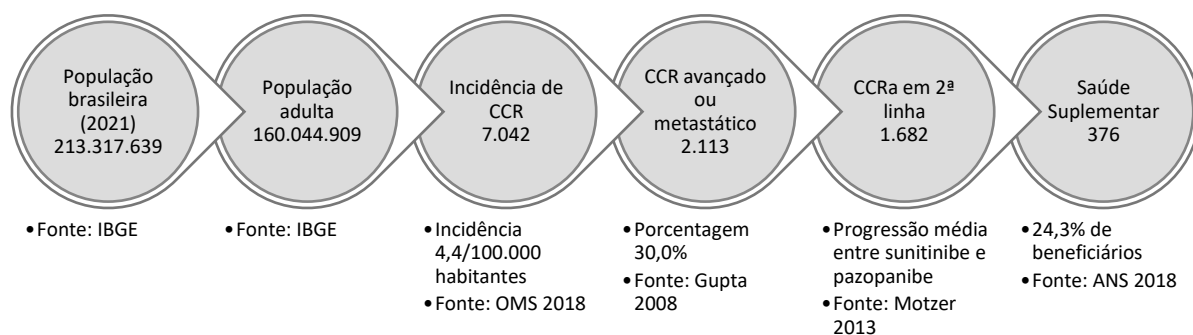
O tempo de tratamento foi baseado nas taxas de progressão e sobrevivência em tratamento com cabozantinibe e nivolumabe baseado nos estudos pivotais METEOR e CheckMate025 após 52 semanas. (16, 17) O ponto temporal de 52 semanas (1 ano) foi utilizado para se calcular a progressão ou morte anual em tratamento com Cabometyx® (cabozantinibe) ou nivolumabe. Para o cálculo de taxas de progressão foi subtraída a probabilidade de morte da probabilidade de progressão ou morte.

Tabela 6 Taxas de progressão de cabozantinibe e nivolumabe

	Progressão ou morte em 52 semanas	Mortalidade em 52 semanas	Progressão em 52 semanas
Cabozantinibe	70,0%	27,0%	43,0%
Nivolumabe	87,6%	29,5%	58,1%

Com base na projeção populacional anual, incidência anual de CCRa, progressão anual para 2ª linha de tratamento e proporção populacional atendida pela saúde suplementar foram estimados os novos casos anuais para 2021 a 2025. Foi considerado que pacientes anteriores a 2020 foram colocados em outros regimes terapêuticos de modo a ter uma população comparável entre Cabometyx® (cabozantinibe) e nivolumabe para o período e 2021 a 2025.

Figura 1 Fluxo de pacientes para população elegível



A Tabela 7 apresenta a população elegível estimada por ano.

Tabela 7 População elegível a tratamento de 2º Linha por ano

População elegível a tratamento de 2º Linha por ano	
Ano	Média
2020	191
2021	376
2022	526
2023	532
2024	538
2025	543

Para cada tratamento foram aplicados os novos casos anuais somados à população sobrevivente do ano anterior e posteriormente aplicadas as taxas de progressão e morte de cada tratamento. Todos os novos casos estimados foram considerados como entrando em tratamento como doença estável.

Desse modo o modelo reflete os diferentes tempos de tratamento e sobrevida de cabozantinibe e nivolumabe para o cálculo do impacto orçamentário, como exposto nos gráficos de progressão populacional a seguir:

Figura 2 Cenário atual - Gráfico de progressão de pacientes em tratamento com nivolumabe

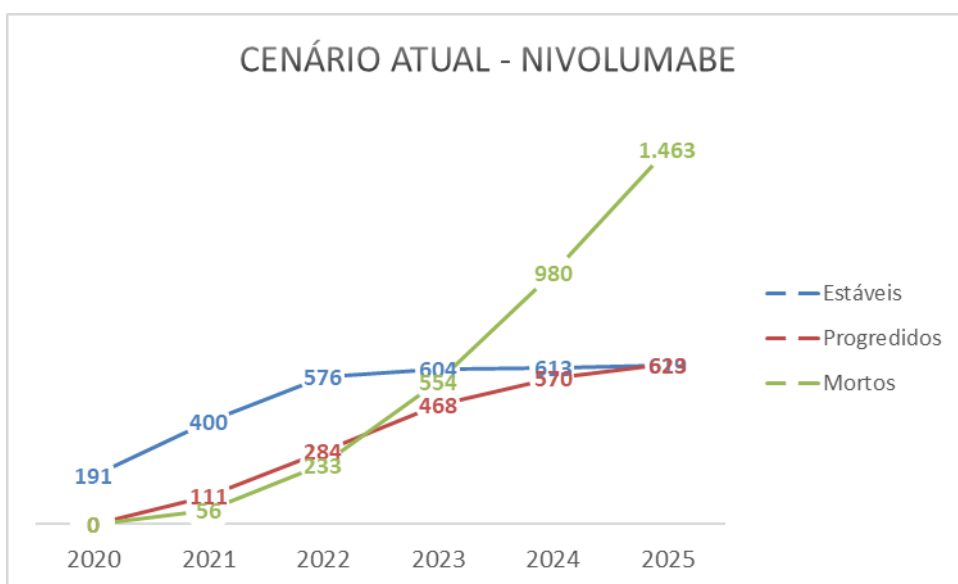


Figura 3 Cenário proposto - Gráfico de progressão de pacientes em tratamento com nivolumabe

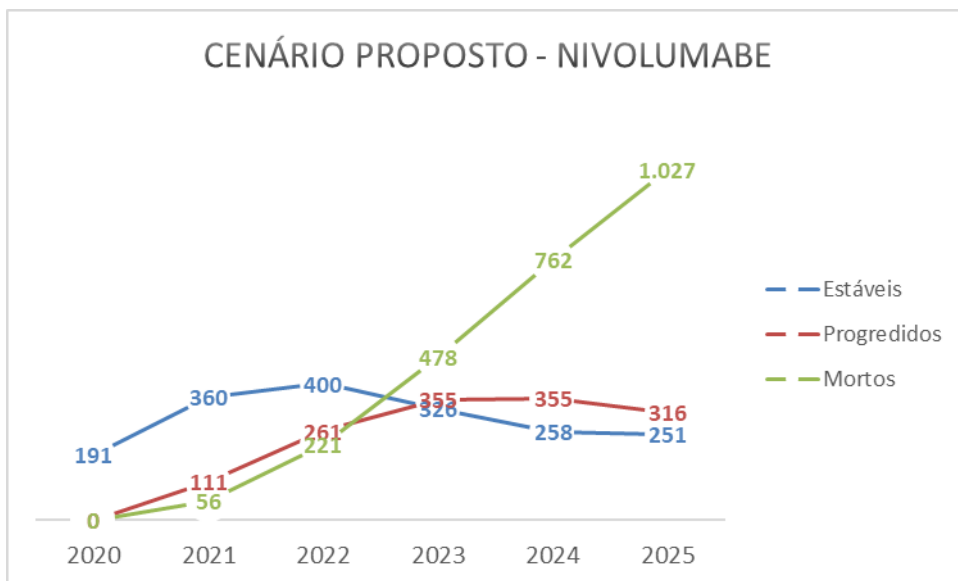
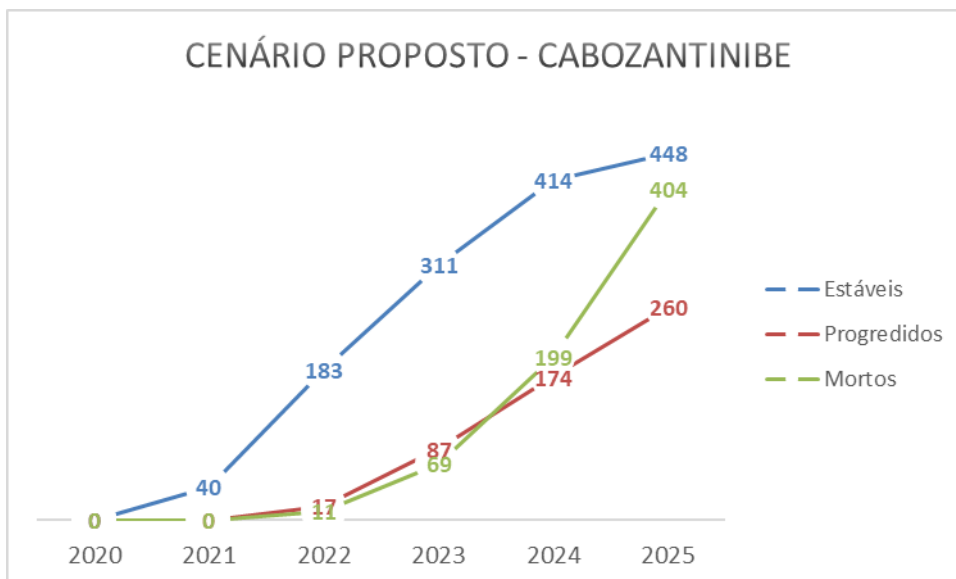


Figura 4 Cenário proposto - Gráfico de progressão de pacientes em tratamento com cabozantinibe



3.2.1.7. Custos

Para o impacto econômico foram considerados os custos de tratamento, administração, eventos adversos, manejo da doença e tratamento dos pacientes progredidos com tensirolimo.

O custeio do manejo da doença e eventos adversos utilizou uma projeção anual dos custos utilizados no modelo de custo-efetividade.

Os custos considerados levam em consideração 12 meses contínuos de tratamento de modo a permitir adequação desses custos com a porcentagem de pacientes em cada condição.

Tabela 8 Custos utilizados no impacto orçamentário

Custos anuais de medicamentos		
Cabozantinibe	R\$	409.766,89
Nivolumabe	R\$	552.769,49

Custos de eventos adversos por paciente		
Cabozantinibe	R\$	870,35
Nivolumabe	R\$	1.494,98

Custos de manejo anual		
Sem progressão	R\$	23.794,22
Com progressão	R\$	35.494,16

Tabela 9 Custo base anual por paciente

Custos anuais por paciente sem progressão		
Cabozantinibe	R\$	434.431,46
Nivolumabe	R\$	578.058,70

Custos anuais por paciente com progressão		
Cabozantinibe	R\$	317.555,09
Nivolumabe	R\$	317.555,09

3.2.1.8. Resultados

O impacto econômico estimado da incorporação do Cabometyx® (Cabozantinibe) no sistema suplementar, dados os parâmetros considerados, é de - R\$ 135.233.064 em cinco anos. O valor anual do impacto variou entre - R\$ 5.745.089 (2021) e - R\$ 38.300.374 (2024) (Tabela 10). Isto representa uma economia anual média de R\$ 27.046.613 ao sistema de saúde suplementar com a adoção do cabozantinibe.

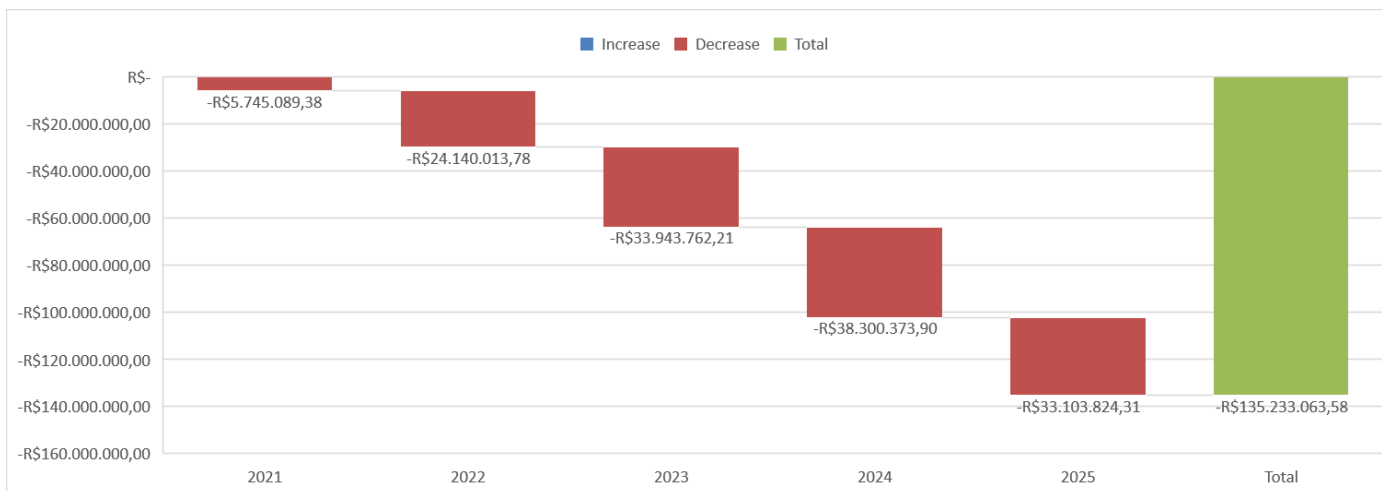
Devido ao uso de taxas de progressão e mortalidade aplicados à incidência da doença, o crescimento do impacto orçamentário não se deu de forma linear. Desse modo foi observada uma diminuição na economia prevista pela incorporação de cabozantinibe em 2025 devido à diferença de sobrevida e progressão entre este tratamento e o tratamento comparador. É prevista que a diferença de sobrevida e progressão leve a uma estabilização do nível de economia orçamentária em um patamar inferior.

É também verificado um aumento pronunciado na economia prevista para o sistema durante o aumento progressivo de *Market share* de Cabometyx®. Isso se dá pelo menor custo por paciente de Cabometyx® (cabozantinibe) em relação ao nivolumabe, que mesmo com o maior tempo médio de tratamento, leva a uma economia por paciente.

Tabela 10 Impacto orçamentário anual

2021	2022	2023	2024	2025
-R\$5.745.089	-R\$24.140.013	-R\$33.943.762	-R\$38.300.374	-R\$33.103.824

Figura 5 Impacto orçamentário por ano e cumulativo



As Tabela 11 e Tabela 12 mostram o impacto orçamentário considerando proporção de pacientes e *market share* sem incorporação do Cabometyx® (Cabozantinibe) com sua incorporação.

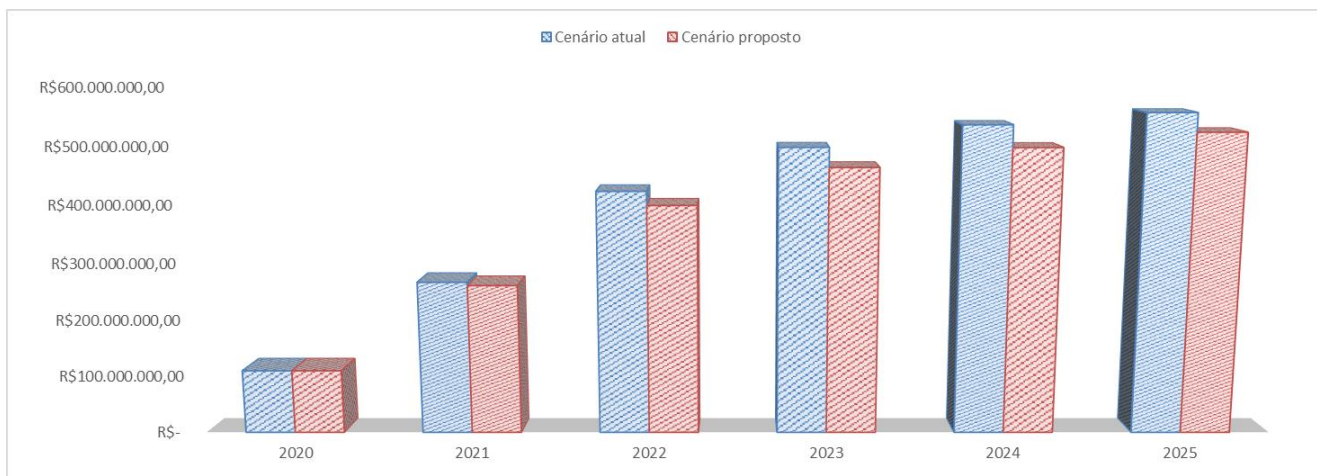
Tabela 11 Impacto sem incorporação de Cabometyx® (Cabozantinibe)

	Cabometyx® (Cabozantinibe)	Nivolumabe	TOTAL
2021	R\$ 0	R\$ 266.321.669	R\$ 266.321.669
2022	R\$ 0	R\$ 423.073.717	R\$ 423.073.717
2023	R\$ 0	R\$ 497.457.095	R\$ 497.457.095
2024	R\$ 0	R\$ 535.387.670	R\$ 535.387.670
2025	R\$ 0	R\$ 555.920.777	R\$ 555.920.777
			R\$ 2.278.160.929

Tabela 12 Impacto com incorporação de Cabometyx® (Cabozantinibe)

	Cabometyx® (Cabozantinibe)	Nivolumabe	TOTAL
2020	R\$ 17.377.258,49	R\$ 243.199.321	R\$ 260.576.580
2021	R\$ 84.963.855,70	R\$ 313.969.848	R\$ 398.933.704
2022	R\$ 162.618.029,92	R\$ 300.895.303	R\$ 463.513.333
2023	R\$ 235.346.931,52	R\$ 261.740.365	R\$ 497.087.296
2024	R\$ 277.280.525,01	R\$ 245.536.428	R\$ 522.816.953
			R\$ 2.142.927.865

Figura 6 Impacto orçamentário dos cenários atual e proposto



Estes resultados mostram o potencial de economia ao sistema de saúde suplementar com a adoção de Cabometyx® (cabozantinibe) em relação ao uso atual de nivolumabe como tratamento para carcinoma de células renais avançado em pacientes adultos em 2ª linha de tratamento. De acordo o cenário proposto com incorporação de Cabometyx existe um valor agregado em termos de custo de medicamento, eventos adversos, e custos de administração.

Tabela 13 Custos por terapia

Produto	Custos de medicação	Custos de administração	Custos de eventos adversos	Custos de medicação Com desconto
Cabozantinibe	R\$33.772,00 mensais	R\$ 0,00 mensais	R\$284,18 mensais	R\$ 28,151.95 mensais
Nivolumabe	R\$ 40.360,50 mensais	R\$ 2.067,77 mensais	R\$636,42 mensais	ND

Todas as análises do dossiê foram realizadas com valores CMED PF18% de março de 2019, CBHPM 2016 e Simpro 2018, seguindo diretrizes da ANS e com o intuito de utilizar valores comparáveis de custos entre as terapias.

Mesmo na ausência de dados de ensaios controlados randomizados comparando diretamente cabozantinibe com as terapias direcionadas (que não o everolimo), podemos usar como base a comparação indireta de HRs (*hazard ratios*) publicados para terapias de segunda linha (sorafenibe, axitinibe, nivolumabe e melhor tratamento de suporte). Nesta comparação, realizada em fase III, observa-se que a terapia com cabozantinibe tem efeito superior no SG se comparada à qualquer tratamento para aRCC aprovado atualmente. Isso sugere que o efeito terapêutico do cabozantinibe é

superior à qualquer tratamento disponível atualmente e que o benefício na PFS excede o de todos os comparativos ativos (18)

Além disso, as múltiplas meta-análises de rede (NMA), utilizando diferentes metodologias, chegaram à conclusões semelhantes. Primeiro, a comparação indireta das razões de risco via NMA sugeriu que o cabozantinibe tem superior no SG e no PFS à todos os outros comparadores de monoterapia atualmente aprovados. Todas as estimativas de FC para PFS e de SG foram estatisticamente significativas mostrando superioridade do cabozantinibe em todos os casos. Corroborando este achado, NMA das curvas de sobrevida para terapias de segunda linha em CCRa avançado classifica o cabozantinibe como o tratamento com o maior SG e PFS entre todas as terapias disponíveis.

Resumo dos Pontos Principais da Parte Econômica

- A inclusão de cabozantinibe na saúde suplementar representaria uma economia de R\$ 135 milhões ao longo de cinco anos.
- O custo anual de tratamento por paciente de cabozantinibe é menor do que os do nivolumabe (R\$ 409.767 vs. R\$ 552.769).
- O cabozantinibe é uma opção de tratamento menos custoso (Δ -36,281) e mais eficaz (Δ QALY 0.113) em comparação com o nivolumabe em pacientes com CCRa avançado que progrediu após tratamento prévio com inibidor de VEGFR.
- A qualidade de vida total foi de 1,139 QALYs para o cabozantinibe e de 1,026 QALYs para o comparador Nivolumabe.
- Nosso trabalho intitulado *"Cost-Effectiveness of Cabozantinib for Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma After Failure of Prior Therapy in Brazil"* será apresentado na ISPOR em maio/2019.
- Além do benefício clínico superior, o cabozantinibe pode reduzir as hospitalizações por ano, incluindo o número de pacientes com internações em unidades de terapia intensiva, o que resulta em menor custo de gerenciamento por pessoa.

3.3. CONCLUSÕES

O carcinoma de células renais é considerado uma doença silenciosa, 90% dos pacientes são diagnosticados quando a doença já está em um estágio avançado (19). A comparação indireta usando curva de sobrevivência paramétrica ajustada NMA sugeriu que o cabozantinibe está previsto para ter o maior número de anos de vida (LY) e anos de vida ajustados por qualidade (QALY) de qualquer terapia de segunda linha disponível de acordo com a submissão pelo NICE (20). Além disso, os resultados de Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (HRQoL) mostram que o cabozantinibe mantém a qualidade de vida ao longo do tempo em pacientes com CCRa avançado em grau semelhante ao everolimo de acordo com METEOR. Desta maneira a disponibilização de um tratamento com um medicamento de resposta rápida é essencial para um melhor prognóstico e um aumento de sobrevida destes pacientes. Cabozantinibe tem efeito superior no SG e PFS se comparado à qualquer tratamento de aRCC atualmente aprovado.

Além do efeito terapêutico superior, o cabozantinibe tem um impacto financeiro significativo, o custo anual de tratamento por paciente com cabozantinibe é menor do que com nivolumabe (R\$ 409.767 vs. R\$ 552.769). O custo do cabozantinibe em pacientes sem progressão da doença é inferior, assim como os custos por evento adverso.

O cabozantinibe é comercializado em 23 países diferentes no mundo é recomendado por uma ampla variedade de agências de ATS, incluindo NICE, CADTH, PBAC e HAS. O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP), o comité científico da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), recomenda o tratamento com cabozantinibe para carcinoma de células renais (CCRa) avançado em adultos, após tentativa de tratamento com fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) sem sucesso. Segundo resultados de um grande estudo randomizado de Fase 3, o METEOR (16).

O cabozantinibe é o primeiro e único tratamento de segunda linha do CCRa avançado a mostrar benefício estatisticamente significativo entre os três principais pontos de eficácia, SG, PFS e ORR versus o padrão de tratamento em um estudo de fase III.

A inclusão de Cabometyx® (cabozantinibe) ao Rol da ANS seria de interesse público e privado visto que, além de trazer um potencial de economia média de R\$ 27.046.613 por ano para a saúde suplementar, atendendo a interesses de operadoras de saúde e ajudando na saúde econômica do sistema como um todo, o novo tratamento atenderia melhor às necessidades dos pacientes com carcinoma de células renais.

O custo anual de tratamento por paciente de Cabometyx® (cabozantinibe) é menor do que os do nivolumabe, principal tratamento utilizado atualmente para carcinoma de células renais em 2ª linha (R\$ 409.767 vs. R\$ 552.769). Além disso, Cabometyx® (cabozantinibe) é uma opção terapêutica de

maior eficácia, com maior sobrevivência e menor progressão ($HR_{OS}=0,9$ e $HR_{PFS}=0,58$)(18) que pode adicionar valor em forma de qualidade da vida para os pacientes de CCRa metastático em 2ª linha de tratamento.

Deste modo, o presente dossiê, assim como outras análises feitas em parceria com a Ipsen (21), apresenta a conclusão de que Cabometyx® (cabozantinibe) é uma opção terapêutica mais custo-efetiva que nivolumabe no tratamento de pacientes adultos com carcinoma de células renais avançado, após terapia prévia com VEGF.

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

4. ANEXO I

4.1. MATERIAIS DE ADMINISTRAÇÃO

Tabela 14 Administração via port-a-cath - nivolumabe

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

Tabela 15 Administração via acesso venoso periférico - Nivolumabe

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

4.2. TAXAS DE ADMINISTRAÇÃO

Tabela 16 Taxas de terapia oncológica

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

4.3. EVENTOS ADVERSOS

4.3.1. Anemia

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

4.3.2. Diarreia

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

4.3.3. Fadiga

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

4.3.1. Hipertensão

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

4.3.2. Hipomagnesemia

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

4.3.3. Eritrodisestesia palmo-plantar

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

4.3.1. Dispneia

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

4.3.1. Hiperglicemia

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

4.3.1. Pirexia

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

4.3.1. Proteinuria

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

4.3.1. Estomatite

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

4.3.1. Perda de peso

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

4.3.1. Perda de apetite

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

4.3.1. Pulmonite

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

4.3.1. Aumento de transaminases

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

4.3.1. Hipertrigliceridemia

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

4.3.1. Dor abdominal

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

4.3.1. Dor nas costas

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

5. REFERÊNCIAS

1. NICE. Cabozantinib for previously treated advanced renal cell carcinoma - Technology appraisal guidance [TA463]. In: NHS, editor. www.nice.org.uk/guidance; Health Do; 2017.
2. CADTH. Cabozantinib for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) who have received prior therapy [pCODR 10123]. In: pCODR, editor. <https://www.cadth.ca/cabozantinib-advanced-renal-cell-carcinoma-details2017>.
3. PBAC. Cabozantinib for patients with Stage IV (unresectable) clear cell variant RCC, whose disease is progressive following first-line treatment with a TKI - Technology appraisal application. In: PBS, editor. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-12/cabozantinib-psd-december-20172017>.
4. HAS. Cabozantinib for adults with advanced renal carcinoma after vascular endothelium growth factor (VEGF) receptor targeted therapy. In: HAS, editor. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2736733/fr/cabometyx-cabozantinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase2017.
5. Meng J, Lister J, Vataire A-L, Casciano R, Dinét J. Cost-effectiveness comparison of cabozantinib with everolimus, axitinib, and nivolumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma following the failure of prior therapy in England. ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR. 2018;10:243.
6. Lister J, Vataire A, Amzal B, Dinét J, Meng J, Karcher H, et al. Cost-Effectiveness in England of Cabozantinib for Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma (ARCC) After Failure of Prior Therapy. Value in Health. 2017;20(9):A441.
7. Lister J, Vataire A, Amzal B, Dinét J, Meng J, Karcher H, et al. The Comparative Cost-Effectiveness of Cabozantinib, Everolimus and Axitinib in Advanced Renal Cell Carcinoma (ARCC) After Failure of Prior Therapy: Scottish Perspective. Value in Health. 2017;20(9):A440.
8. Hart L, Carlson J, editors. AN ECONOMIC EVALUATION OF CABOZANTINIB VS. EVEROLIMUS IN THE SECOND-LINE TREATMENT OF ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA. VALUE IN HEALTH; 2017: ELSEVIER SCIENCE INC 360 PARK AVE SOUTH, NEW YORK, NY 10010-1710 USA.
9. Kim S HS, Kim H, Suh HS. COST-EFFECTIVENESS OF CABOZANTINIB FOR PATIENTS WITH ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA AFTER FAILURE OF PRIOR THERAPY IN SOUTH KOREA. Value in Health; November, 2018; Barcelona, Spain: Pusan National University; 2018.
10. Resolução RE N. 2802, de 10 de outubro de 2018 (2018).

11. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica S. Recomendações para o Tratamento do Câncer Renal. 2017.
12. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018.
13. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin D, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*. 2018.
14. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer treatment reviews*. 2008;34(3):193-205.
15. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(8):722-31.
16. 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.
17. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(19):1803-13.
18. 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.
19. GLOBOCAN: Cancer Today [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2018.
20. Elsadat A, Adler AI. NICE guidance on cabozantinib for previously treated advanced renal cell carcinoma. *The Lancet Oncology*. 2017;18(9):1153-4.