

Relatório de **recomendação**

Nº 570

M E D I C A M E N T O

Outubro/2020

Cabozantinibe para tratamento de primeira linha de câncer renal avançado

Brasília – DF
2020

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Análise Crítica

CENTRO COLABORADOR DO SUS PARA AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE – CCATES

Isabella de Figueiredo Zuppo

Carolina Zampiroli Dias

Pâmela Santos Azevedo

Ludmila Peres Gargano

Túlio Tadeu Rocha Sarmento

Augusto Afonso Guerra Junior

Juliana Alvares Teodoro

Francisco de Assis Acurcio

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Pollyanna Teresa Cirilo Gomes

Revisão

Gustavo Luís Meffe Andreoli

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados abaixo, que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

TABELA

Tabela 1 - Principais subtipos de carcinoma de células	13
Tabela 2 - Estrutura da pergunta de pesquisa no formato PICO.....	20
Tabela 3 - Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 44 de acordo com a origem.....	57
Tabela 4 - Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 36 por meio do formulário técnico científico.	58
Tabela 5 - Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 36 de acordo com a origem.	64
Tabela 6 - Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 36 por meio do formulário de experiência ou opinião.	64

QUADRO

Quadro 1 - Estadiamento do CRR de acordo com a classificação TNM (do inglês, Tumour, Node, Metastasis).....	15
Quadro 2 - Estimativa de sobrevida dos pacientes com CRR metastático em primeira linha de tratamento, de acordo com a estratificação de risco IMDC	16
Quadro 3 - Preço proposto pelo demandante para a incorporação no SUS.....	19
Quadro 4 - Preço dos comparadores disponíveis no SUS	19
Quadro 5 - Estudos incluídos na seleção do demandante	22
Quadro 6 - Estratégia utilizada na nova busca	22
Quadro 7 - Estudos incluídos pela nova busca.....	24
Quadro 8 - Análise da qualidade metodológica das RS com meta-análise incluídas segundo a ferramenta AMSTAR 2	31
Quadro 9 - Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	34
Quadro 10 - Custo dos medicamentos	40
Quadro 11 - Tempo mediano em uso do cabozantinibe e sunitinibe	41
Quadro 12 - Custos do monitoramento	41
Quadro 13 - Desfechos e probabilidades adotados no modelo.....	42
Quadro 14 - Custo-efetividade do cabozantinibe em relação ao sunitinibe.....	42
Quadro 15 - Custo-efetividade do cabozantinibe em relação ao sunitinibe na análise de sensibilidade.....	43
Quadro 16 - Custo dos ciclos de tratamento, segundo posologia prevista nas bulas.....	47
Quadro 17 - Dados utilizados para estimar a população com câncer renal no Brasil, em 2020.....	47
Quadro 18 - Dados utilizados para estimar a população com CCR de células claras avançado com risco intermediário/alto	48
Quadro 19 - Taxa de sobrevivência anual dos pacientes com CCRm.....	48
Quadro 20 - Projeção de market share do cabozantinibe, frente às demais alternativas disponíveis no SUS.....	49
Quadro 21 - Estimativa da população mínima elegível ao tratamento	49

Quadro 22 - Estimativa da população máxima elegível ao tratamento.....	50
Quadro 23 - Estimativa de impacto orçamentário considerando a prevalência mínima da população elegível.....	50
Quadro 24 - Estimativa de impacto orçamentário considerando a prevalência máxima da população elegível.....	51
Quadro 25 - Custos dos medicamentos conforme banco de preço, utilizados na análise de sensibilidade do impacto orçamentário	51
Quadro 26 - <i>Análise de sensibilidade do impacto orçamentário, considerando custo real dos medicamentos, para a prevalência mínima de pacientes elegíveis.....</i>	52
Quadro 27 - <i>Análise de sensibilidade do impacto orçamentário, considerando custo real dos medicamentos, para a prevalência máxima de pacientes elegíveis.....</i>	52
Quadro 28 - <i>Medicamentos potenciais para a primeira linha de tratamento do câncer de células renais avançado e risco intermediário/alto</i>	54
Quadro 29 - Estimativa de impacto orçamentário considerando a prevalência mínima da população elegível, com o custo proposto no acordo comercial apresentado pelo demandante.....	60
Quadro 30 - Estimativa de impacto orçamentário considerando a prevalência máxima da população elegível, com o custo proposto no acordo comercial apresentado pelo demandante.....	61
Quadro 31 - Custos dos medicamentos conforme banco de preço, utilizados na análise de sensibilidade do impacto orçamentário, com o custo proposto no acordo comercial apresentado pelo demandante.	61
Quadro 32 - <i>Análise de sensibilidade do impacto orçamentário, considerando custo real dos medicamentos, para a prevalência mínima de pacientes elegíveis, com o custo proposto no acordo comercial apresentado pelo demandante. .</i>	62
Quadro 33 - <i>Análise de sensibilidade do impacto orçamentário, considerando custo real dos medicamentos, para a prevalência máxima de pacientes elegíveis, com o custo proposto no acordo comercial apresentado pelo demandante. </i>	62

FIGURA

Figura 1 - Algoritmo de tratamento para a primeira linha terapêutica do CCRm, de acordo com a estratificação de risco	17
Figura 2 - Estratégias de busca utilizadas pelo demandante nas bases de dados	21
Figura 3 - Avaliação do ECR incluído segundo a ferramenta de viés da Cochrane Collaboration Group.....	29
Figura 4 - Custo das alternativas terapêuticas apresentado pelo demandante	35
Figura 5 - Custos do monitoramento apresentados pelo demandante	36
Figura 6 - Componentes de custo do melhor cuidado de suporte em seis meses apresentados pelo demandante	36
Figura 7 - Custo de tratamento de eventos adversos considerado pelo demandante	37
Figura 8 – Valores de utilidades considerado pelo demandante	38
Figura 9 - Resultados determinísticos da análise de custo-efetividade apresentada pelo demandante.....	38
Figura 10 - Análise probabilística apresentada pelo demandante	39
Figura 11 - Estrutura do modelo árvore de decisão proposto	40

Figura 12 - Custo-efetividade do cabozantinibe em relação ao sunitinibe	43
Figura 13 - Custo-efetividade do cabozantinibe em relação ao sunitinibe na análise de sensibilidade.....	43
Figura 14 - Representação esquemática do modelo de análise de impacto orçamentário proposto pelo demandante....	44
Figura 15 - <i>Estimativa da população elegível ao tratamento com cabozantinibe, segundo cálculo do demandante</i>	45
Figura 16 - Market share utilizado pelo demandante no caso base	46
Figura 17 - Estimativa do custo incremental decorrente da incorporação de cabozantinibe no SUS	46
Figura 18 - Novo modelo econômico apresentado pelo demandante na ocasião da consulta pública	60



SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	10
2	CONFLITOS DE INTERESSES.....	10
3	RESUMO EXECUTIVO	11
4	A CONDIÇÃO CLÍNICA.....	13
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	13
4.2	Tratamento recomendado.....	16
5	A TECNOLOGIA.....	18
5.1	Preço proposto para a incorporação	19
6	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE.....	20
6.1	Busca de evidência do demandante	20
6.2	Nova busca de evidência	22
6.3	Descrição da Evidência Clínica	24
6.3.1	Descrição dos estudos incluídos	24
6.3.2	Resultados dos desfechos avaliados	27
6.4	Qualidade das Evidências	29
6.4.1	Qualidade metodológica dos estudos incluídos	29
6.4.2	Conclusão sobre as evidências selecionadas	31
7	AValiação EconôMica.....	34
7.1	Análise de Custo-Efetividade Apresentada pelo Demandante.....	34
7.1.1	Custos.....	35
7.1.2	Resultados.....	38
7.2	Novo modelo	39
8	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	44
8.1	Análise crítica do impacto orçamentário.....	46
9	AVAliação POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	53
10	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	54
11	CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
12	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	56
13	CONSULTA PÚBLICA.....	57
13.1	Contribuições técnico-científicas.....	57
13.1.1	Perfil dos participantes	57
13.1.2	Evidência Clínica.....	58
13.1.3	Avaliação Econômica	58



13.1.4	Análise de Impacto Orçamentário	58
13.1.5	Avaliação geral da recomendação preliminar da Conitec	58
13.1.6	Outras contribuições técnico-científicas – pessoas jurídicas.....	59
13.2	Contribuições sobre experiência ou opinião	64
13.2.1	Perfil dos participantes	64
13.2.2	Experiência como profissional de saúde.....	65
13.2.3	Experiência como paciente	65
13.2.4	Experiência como familiar, cuidador ou responsável	65
13.2.5	Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec	65
13.3	Avaliação global das contribuições.....	65
14	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	66
15	DECISÃO	66
16	REFERÊNCIAS.....	67

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação do cabozantinibe para tratamento de primeira linha de câncer renal avançado no SUS, demandada pela Beaufour Ipsen Farmacêutica. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados e apresentados pelo demandante, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do cabozantinibe para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com Câncer de Células Renais (CCR) avançado e risco intermediário/alto, na perspectiva do Sistema Único de Saúde. Complementarmente, a Secretaria-Executiva da Conitec elaborou estudos quando identificou necessidade durante a análise das evidências apresentadas.

2 CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Cabozantinibe

Indicação: Tratamento de primeira linha de pacientes adultos com Câncer de Células Renais (CCR) avançado que apresentam risco intermediário a alto.

Demandante: Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.

Introdução: O câncer renal é responsável por aproximadamente 3% dos cânceres de adultos nos países ocidentais, é o sétimo câncer mais comum em homens e o nono mais comum em mulheres. O Carcinoma de Células Renais (CCR), também conhecido como adenocarcinoma de células renais, é o tipo mais comum, com aproximadamente nove casos em cada dez cânceres renais. O prognóstico do CCR está relacionado ao estágio da doença quando o diagnóstico é realizado - os estágios do câncer renal variam de I a IV. No Brasil, no âmbito do SUS, o tratamento é direcionado pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do CCR.

Pergunta: O cabozantinibe é eficaz, efetivo e seguro como primeira linha de tratamento de pacientes com CCR avançado/metastático que apresentam risco intermediário a alto, quando comparado às demais quimioterapias paliativas disponíveis no SUS?

Evidências científicas: Após revisão sistemática da literatura, sete estudos foram incluídos no corpo de evidências (1 Ensaio Clínico Randomizado [ECR] fase II e seu estudo de extensão, e 5 Revisões Sistemáticas [RS] com meta-análise em rede). Todos os estudos reportavam resultados exclusivamente do mesmo ECR (CHOUEIRI et al, 2017), que apresenta problemas metodológicos. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre cabozantinibe, sunitinibe e pazopanibe para o desfecho de sobrevida global nas meta-análises, sendo que o ECR apresenta resultados conflitantes com sua extensão. No desfecho de sobrevida livre de progressão, o cabozantinibe demonstrou melhor desempenho em comparação ao sunitinibe, porém apenas na análise de subgrupo dos pacientes com risco intermediário. Não foi possível avaliar o pazopanibe para a população de risco intermediário/alto. A maioria dos estudos relatou não haver diferença entre as intervenções para o desfecho de incidência de eventos adversos graves, embora para esse desfecho a análise de subgrupo não tenha sido realizada. Quanto à qualidade metodológica, todas as RS apresentaram qualidade criticamente baixa, e o ECR apresentou risco de viés incerto.

Avaliação econômica: Foi realizada uma análise econômica do tipo árvore de decisão, com o objetivo de avaliar a relação de custo-efetividade do cabozantinibe em comparação ao sunitinibe em pacientes com CCR metastático ou avançado de risco alto/intermediário. A perspectiva adotada foi a do SUS, em um horizonte temporal de 36 meses. Foram considerados como estados de transição: pré-progressão, progressão e morte. Os custos assumidos foram os de aquisição dos medicamentos e de monitoramento dos pacientes em tratamento. Os desfechos de efetividade considerados na avaliação foram: a sobrevida livre de progressão e sobrevida global. A análise realizada estimou uma razão de custo-efetividade incremental para o cabozantinibe de R\$ 21.618,10 por Mês de Vida Ganho (MVG), considerando os preços assumidos pelo demandante; e de R\$ 15.365,32 por MVG quando utilizado o preço de aquisição do sunitinibe em compras públicas.

Análise de impacto orçamentário: O Impacto Orçamentário (IO) apresentado pelo demandante foi recalculado por apresentar algumas limitações. O novo modelo proposto manteve a população pretendida pelo demandante, a saber, pacientes com CCR metastático de risco intermediário/alto, na perspectiva do Sistema Único de Saúde e em um horizonte temporal de cinco anos. Os custos assumidos foram restritos aos de aquisição dos medicamentos. Para o cálculo da população elegível foram propostos dois cenários, com as populações mínima e máxima estimadas de acordo com os dados encontrados na literatura, sobre a projeção da população do IBGE. Ao longo do horizonte temporal, além de aplicarmos a incidência de novos casos ano a ano, também consideramos a saída de pacientes em cada ano, aplicando os dados de sobrevida global relatados nos ECR dos medicamentos. Dessa forma, o IO estimado utilizando os preços apresentados pelo demandante variou de R\$ 34,7 milhões a 102,1 milhões acumulados em cinco anos, a depender das prevalências utilizadas. Na análise de sensibilidade, aplicando os custos reais dos medicamentos em compras públicas, o custo incremental acumulado em cinco anos ficou entre R\$ 10,7 milhões e R\$ 99,49 milhões em cinco anos, dependendo das prevalências aplicadas.

Experiência Internacional: Apenas o *National Institute for Health and Care Excellence* recomendou cabozantinibe para pacientes com carcinoma de CCR intermediário ou alto tanto para pacientes que falharam com outro tratamento, quanto naqueles virgens de tratamento. A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, o *Pharmaceutical Benefits Scheme* e o *Scottish Medicines Consortium* recomendaram cabozantinibe apenas para pacientes com CCR de risco intermediário ou alto e que falharam a alguma terapia inibidora da tirosina quinase.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectados três medicamentos potenciais para a indicação terapêutica em questão: o belzutifan, o savolitinibe e o tivozanibe.

Considerações finais: As evidências disponíveis na literatura demonstram que o cabozantinibe apresenta benefício para pacientes com CCR avançado que apresentam risco intermediário no desfecho de sobrevida livre de progressão. Para os demais desfechos e subgrupos avaliados não foram identificadas diferenças entre as intervenções. A análise econômica demonstrou uma RCEI de R\$ 15.365,32 a R\$ 21.618,10 por MVG, a depender do preço do sunitinibe. A análise de IO estimou um custo incremental de até R\$ 147,3 milhões acumulados em cinco anos, decorrente da eventual incorporação do cabozantinibe.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 89ª Reunião Ordinária, no dia 05 de agosto de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de cabozantinibe para tratamento de primeira linha de pacientes adultos com Câncer de Células Renais avançado e risco intermediário a alto. Os membros da Conitec consideraram a ausência de evidências acerca de benefícios adicionais quanto à sobrevida nos pacientes que utilizaram cabozantinibe, quando comparado às demais terapias disponíveis no SUS. Além disso, verificou-se que as evidências disponíveis apresentam importantes incertezas, especialmente por conta dos dados de cabozantinibe serem provenientes de um único ensaio clínico de fase II.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 44 foi realizada entre os dias 24/08/2020 e 14/09/2020. Foram recebidas 29 contribuições, sendo 19 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 10 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Não foram apresentadas novas evidências científicas para o cabozantinibe. O demandante apresentou uma proposta comercial de redução de preço do medicamento para R\$366,67 por comprimido. Após apreciação das contribuições encaminhadas por meio da Consulta Pública e da apresentação da proposta de redução de preço pelo demandante, e considerando a ausência de evidências acerca de benefícios adicionais quanto à sobrevida nos pacientes que utilizaram cabozantinibe quando comparado às demais terapias disponíveis no SUS, o Plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial.

Recomendação final da Conitec: A Conitec, em sua 91ª reunião ordinária, no dia 08 de outubro de 2020, recomendou a não incorporação do cabozantinibe para tratamento de pacientes com carcinoma de células renais (CCR) avançado. A recomendação considerou que a ausência de evidências acerca de benefícios adicionais quanto à sobrevida dos pacientes que utilizaram cabozantinibe, quando comparado às demais terapias disponíveis no SUS. Além disso, verificou-se que as evidências disponíveis apresentam importantes incertezas, especialmente em razão dos dados de cabozantinibe serem provenientes de um único ensaio clínico de fase II. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 564/2020.

Decisão: Não incorporar o cabozantinibe para tratamento de primeira linha de câncer renal avançado, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme Portaria nº 52, publicada no Diário Oficial da União nº 217, seção 1, página 145, em 13 de novembro de 2020.

4 A CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer renal é responsável por aproximadamente 3% dos cânceres de adultos nos países ocidentais, é o sétimo câncer mais comum em homens e o nono mais comum em mulheres. Aproximadamente 209.000 novos casos são diagnosticados anualmente em todo o mundo (VOOG et al, 2020).

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (NCI) dos Estados Unidos da América (EUA), o câncer renal representa 4,1% de todos os novos casos de câncer. Estima-se que 73.750 novos casos de câncer renal ocorrerão nos EUA em 2020, dos quais 14.830 resultarão em mortes (SEER, 2020). No Brasil, embora dados epidemiológicos do câncer renal em escala nacional sejam escassos, de acordo com dados publicados em 2018 pelo *Global Cancer Observatory*, da Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que do total de cânceres no País, em 2018, ocorreram 10.688 novos casos e 4.084 mortes por câncer renal (FERLAY et al, 2018). Além disso, pesquisas regionais indicam que a incidência de câncer renal no Brasil varia de 6,9 a 10,2 casos por 100 mil homens (WÜNSCH-FILHO, 2002; NARDI et al, 2010; GURGEL et al, 2017); sendo que a maior parte dos pacientes com câncer renal no Brasil são do sexo masculino, de cor branca e idade média de 60 anos, características semelhantes às observadas globalmente (NARDI et al, 2010).

O Carcinoma de Células Renais (CCR), também conhecido como adenocarcinoma de células renais, é o tipo mais comum, com aproximadamente nove casos em cada dez cânceres renais (ACS, 2020). Os subtipos histológicos do CCR mais frequentes são o carcinoma renal de células claras, carcinoma de células renais papilífero e carcinoma de células renais cromóforo (LOPEZ-BELTRAN et al, 2009). Esses três subtipos, em conjunto, representam 90% de todos os CCRs (LOPEZ-BELTRAN et al, 2009). Os principais subtipos histológicos de CCR estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Principais subtipos de carcinoma de células.

Subtipo	Proporção	Idade	Comportamento biológico	Associações e predisposições
Células claras	75%	Acima de 50 anos	Agressivo, de acordo com o estágio, grau de Furhman e alterações sarcomatoides	Von Hippel-Lindau (25–45%), esclerose tuberosa (2%)
Papilífero	10%	Acima de 50 anos	Agressivo, de acordo com o estágio, grau de Furhman e alterações sarcomatoides	CCR papilífero hereditário
Cromóforo	5%	Acima de 50 anos	Baixa mortalidade (10%)	Síndrome de Birt-Hogg- Dubé (em associação com oncocitomas)
Cístico-sólido	1–4%	40-50 anos	Indolente	Predomínio em homens
Dutos coletores (Bellini)	1%	Acima de 50 anos	Muito agressivo	Discreto predomínio no gênero masculino
Medular	1%	20-30 anos	Extremamente agressivo	Associado a anemia falciforme

Fonte: Adaptado de LOPEZ-BELTRAN et al, 2009.



Os principais fatores de risco associados ao CCR são tabagismo, obesidade, sedentarismo, diabetes, hipertensão arterial, histórico familiar da doença e exposição ocupacional a certas substâncias (por exemplo, o tricloroetileno) (BAO et al, 2013; ACS, 2020).

Em geral, o CCR precoce não apresenta sinais ou sintomas, sendo perceptível apenas nos estágios mais avançados da doença (ACS, 2020). Os sinais ou sintomas do CCR incluem: hematúria, dor lombar lateral, massa na lateral ou na região lombar, fadiga, perda de apetite, perda de peso, febre intermitente não causada por infecção, anemia e manifestações de doença metastática, como dor óssea, linfadenopatia periférica ou tosse persistente (PCDT CCR, 2014; ACS, 2020).

O prognóstico do CCR está relacionado ao estágio da doença quando o diagnóstico é realizado - os estágios do câncer renal variam de I a IV (localizado a metastático) e, em geral, são determinados com base em resultados de exames físicos, de imagem e biópsia (Quadro 1) (ACS, 2020). Estima-se que a sobrevida dos pacientes com CCR localizado em estágio I, após nefrectomia total, é de 94% em cinco anos; enquanto para pacientes em estágio II é de 79%. Já pacientes a partir do estágio III (CCR metastático) apresentam sobrevida menor, com uma estimativa de 59% de sobrevivência em cinco anos para o estágio III versus 20% de sobrevivência para o estágio IV (SACHDEVA, 2019).

Quadro 1 - Estadiamento do CRR de acordo com a classificação TNM (do inglês, *Tumour, Node, Metastasis*).

T - Tumor Primário			
Tx	Tumor primário não acessível		
T0	Sem evidência de tumor primário		
T1	Tumor ≤ 7 cm, limitado ao rim		
T2	Tumor > 7 cm, limitado ao rim		
T3	Tumor se estende aos vasos renais ou tecidos perinefréticos		
T4	Tumor se estende além da fáscia de Gerota		
N - Linfonodos			
Nx	Linfonodos regionais não acessíveis		
N0	Sem metástases em linfonodos regionais		
N1	Com metástases em linfonodos regionais		
M - Metástases à distância			
M0	Sem metástases à distância		
M1	Com metástases à distância		
GRUPOS DE ESTADIAMENTO			
Estágio	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2, T3	N1	M0
	T3	N0 - N1	M0
IV	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

O modelo desenvolvido pelo *International Consortium Metastatic Renal Cell Carcinoma Database* (IMDC), também conhecido como critérios de Heng, é utilizado para auxiliar na determinação do prognóstico de pacientes com CCR (HENG et al, 2009; KO et al, 2015). Esse modelo foi desenvolvido e validado para pacientes diagnosticados com carcinoma metastático de células renais que recebem terapia alvo de primeira linha e avalia seis fatores clínicos e laboratoriais: status de desempenho de Karnofsky, tempo desde o diagnóstico até a terapia de primeira linha, concentração de hemoglobina, contagem de neutrófilos, contagem de plaquetas e concentração sérica de cálcio (HENG

et al, 2009; KO et al, 2015). Dessa forma, pacientes sem nenhum desses fatores clínicos e laboratoriais são considerados de baixo risco ou com bom prognóstico; pacientes com um ou dois desses fatores são considerados de risco intermediário; e os pacientes com três ou mais desses fatores são considerados de alto risco ou com prognóstico ruim (HENG et al, 2009; KO et al, 2015). De acordo com essa classificação, Heng et al (2009) estimaram uma sobrevida mediana de 43,2 meses para aqueles classificados com baixo risco; 22,5 meses para risco intermediário e 7,8 meses para alto risco (HENG et al, 2009) (Quadro 2).

Quadro 2 - Estimativa de sobrevida dos pacientes com CRR metastático em primeira linha de tratamento, de acordo com a estratificação de risco IMDC.

Número de fatores de risco apresentados	Risco	Sobrevida global mediana (meses)
0	Baixo	43,2
1 a 2	Intermediário	22,5
3 a 6	Alto	7,8

4.2 Tratamento recomendado

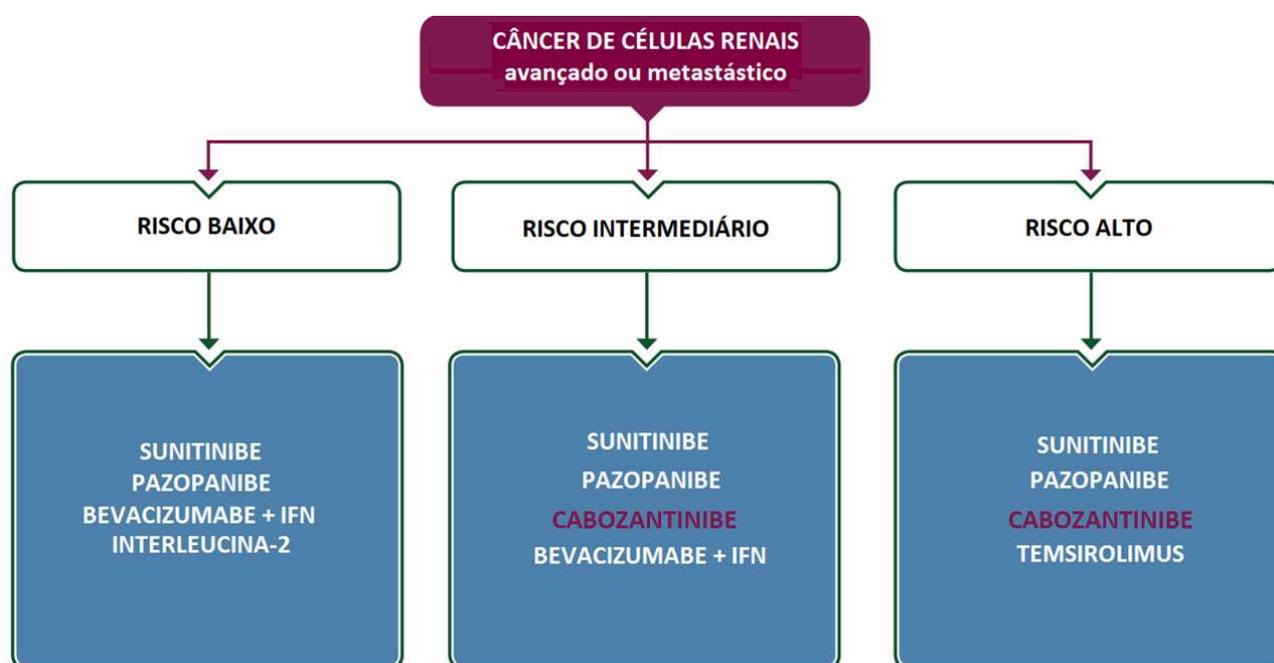
A abordagem terapêutica do CCR é definida pelo estadiamento e classificação de risco da doença. No caso da doença localizada recomenda-se, geralmente, a nefrectomia (parcial ou total) ou a ablação térmica, e não há evidência de benefício da terapia sistêmica adjuvante (ESCUDIER et al, 2019; MOTZER et al, 2020). Já para a doença avançada (CCR metastático - CCRm) parece não haver consenso sobre a melhor conduta terapêutica.

No Brasil, no âmbito do SUS, o tratamento é direcionado pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do CCR, que recomendam como tratamento inicial do CCRm a nefrectomia total em pacientes que apresentam indicação e condições clínicas para tanto. Cerca de 30% dos pacientes apresentam o câncer metastático já ao diagnóstico (KARAM, 2011), e a ressecção cirúrgica do tumor e da metástase pode ser indicada como estratégia paliativa, com o objetivo de aumentar a sobrevida.

Nos casos de câncer renal metastático irresssecável, o prognóstico da doença é desfavorável e a DDT define que pacientes com risco baixo ou intermediário, sem metástases cerebrais, sem eventos cardiovasculares recentes e com capacidade funcional adequada (ECOG 0-2), são candidatos à quimioterapia paliativa (BRASIL, 2014). As classes de medicamentos quimioterápicos recomendadas na DDT são citocinas (alfa-interferona e interleucina-2), citotóxicos (5-fluoracil, capecitabina, doxorubicina, gencitabina, vinblastina), antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe, bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo ou temsirolimus). Entretanto, cabe ressaltar que, segundo a DDT, o CCRm irresssecável é um dos tumores sólidos mais resistentes à quimioterapia, com baixa taxa de resposta ao tratamento (BRASIL, 2014).

Muito embora as linhas de tratamento sejam comumente usadas para direcionar a conduta terapêutica, a DDT não define uma ordem de uso para as terapias sistêmicas. De forma geral, parece não haver consenso quanto ao melhor tratamento para o CCRm irressecável. Para a primeira linha de tratamento, a Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO, do inglês *European Society for Medical Oncology*) publicou em 2019 um *guideline* para o manejo do CCR, no qual recomenda o sunitinibe e o pazopanibe para tratar o CCRm em todos os níveis de estratificação de risco; recomenda bevacizumabe associado à alfainterferona (IFN) para risco baixo e intermediário; interleucina-2 para risco baixo; enquanto cabozantinibe e temsirolimus foram indicados apenas para risco intermediário e alto (Figura 1). O protocolo da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) também recomenda o sunitinibe, o pazopanibe e cabozantinibe como primeira linha para tratar o CCRm (SCHUTZ et al, 2020). Por último, foi publicada em 2020 uma diretriz feita pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) que muito se assemelha às recomendações do protocolo proposto pela ESMO.

Figura 1 - Algoritmo de tratamento para a primeira linha terapêutica do CCRm, de acordo com a estratificação de risco.



Fonte: Adaptado de Escudier et al, 2019.

Os medicamentos não disponíveis no SUS foram omitidos no algoritmo adaptado. Ressalta-se que o cabozantinibe, embora presente no algoritmo, não é uma alternativa de tratamento contemplada atualmente pelo SUS; sua presença é apenas ilustrativa.

Com relação à segunda linha (ou posteriores) de tratamento do CCRm, considerando os medicamentos disponíveis no SUS, apenas o everolimo é recomendado pelo protocolo da ESMO. O documento acrescenta, ainda, que o tempo de duração do tratamento nesses pacientes é incerto, assim como o benefício do tratamento após progressão da doença, e que a partir da terceira linha é recomendada, inclusive, a participação dos pacientes em ensaios clínicos de novos medicamentos.

5 A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Cabozantinibe

Nome comercial: Cabometyx[®]

Fabricante: Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.

Demandante: Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.

Indicação aprovada na ANVISA: Tratamento do carcinoma de células renais avançado em adultos não tratados previamente, com risco intermediário/alto e em adultos após tratamento prévio com inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (CABOMETYX, 2018).

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento de primeira linha de pacientes adultos com carcinoma renal avançado que apresentam risco intermediário a alto.

Posologia e Forma de Administração: 60 mg uma vez ao dia, por via oral (CABOMETYX, 2018).

Patente: Sob patente¹. Existem patentes da droga e patentes de alterações na apresentação do medicamento em vigor até 2033.

Preço proposto para incorporação: R\$ 12.000,00 por caixa do medicamento com 30 comprimidos de 60 mg.

Contraindicações: A bula contraindica o uso de cabozantinibe apenas em casos de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer componente da formulação do medicamento (CABOMETYX, 2018).

Precauções: O médico deve avaliar o paciente atentamente durante as primeiras oito semanas de tratamento para determinar se modificações de dose são necessárias, uma vez que a maioria dos eventos pode ocorrer no início do tratamento. Os eventos que geralmente têm início precoce incluem hipocalcemia, hipocalemia, trombocitopenia, hipertensão, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP), proteinúria e eventos gastrointestinais (dor abdominal, inflamação da mucosa, constipação, diarreia, vômitos). No carcinoma de células renais, após a terapia prévia direcionada com fator de crescimento endotelial vascular, ocorreram reduções de dose e interrupções de dose devido a um evento adverso em 59,8% e 70%, respectivamente, dos pacientes tratados com cabozantinibe no estudo clínico principal METEOR. Duas reduções de dose foram necessárias em 19,3% dos pacientes. O tempo mediano para a primeira redução de dose foi de 55 dias e a primeira interrupção de dose foi de 38 dias. No carcinoma de células renais não tratados

¹ Drugbank: Droga (<https://patents.google.com/patent/US8497284>); Sal (<https://patents.google.com/patent/US8877776>); Comprimidos (<https://patents.google.com/patent/US9724342>).

previamente, as reduções de dose e as interrupções de dose ocorreram em 46% e 73%, respectivamente, dos pacientes tratados com cabozantinibe no estudo clínico CABOSUN (CABOMETYX, 2018).

Eventos adversos da classe medicamentosa: As reações adversas graves mais comuns associadas ao cabozantinibe são hipertensão arterial, diarreia, SEPP, embolia pulmonar, fadiga e hipomagnesemia. As reações adversas mais frequentes de qualquer grau (apresentados por pelo menos 25% dos pacientes) incluíram diarreia, hipertensão arterial, fadiga, AST aumentada, ALT aumentada, náuseas, diminuição do apetite, SEPP, disgeusia, diminuição da contagem de plaquetas, estomatite, anemia, vômitos, diminuição do peso, dispepsia e constipação intestinal (CABOMETYX, 2018).

Mecanismo de ação: O cabozantinibe é uma molécula inibidora da tirosina quinase (TKI), que tem como alvos o receptor 2 do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR2), o receptor para o fator de crescimento de hepatócitos (MET), o rearranjado durante a transfecção (RET), bem como outras vias. Essas vias foram consideradas importantes para o crescimento do tumor, angiogênese, sobrevida e metástase em múltiplos tipos de tumores. A descoberta de que as vias VEGFR2 e MET funcionam sinergicamente nas células tumorais deu base ao desenvolvimento do cabozantinibe. Semelhante a outros TKI do VEGF, o cabozantinibe inibe a formação de túbulos endoteliais de células vasculares *in vitro*, a migração celular, a invasão e a proliferação de células tumorais em vários tipos de tumores. O cabozantinibe também inibe a fosforilação de MET e VEGFR2 *in vivo*, prevenindo a metástase compensatória após a inoculação de células tumorais por via intravenosa. Ao atacar ambas as vias simultaneamente, o cabozantinibe bloqueia as vias de escape metastáticas e inibe a expressão de outros fatores potenciais de resistência, como fosfatidilinositol-3-quinase, fosfolipase C, pp60src e Grb2/Sos1 (CABOMETYX, 2018).

5.1 Preço proposto para a incorporação

- Tecnologia demandada:

Quadro 3 - Preço proposto pelo demandante para a incorporação no SUS.

Apresentação	Preço proposto para a incorporação	PMVG (18%)	Preço praticado em compras públicas
Cabozantinibe CP 60 mg	R\$ 400,00	R\$ 899,57	NR

PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo

NR: Não foram encontrados registros de compras públicas no Painel de Preços até o dia 15/06/2020.

- Comparadores disponíveis no SUS

Quadro 4 - Preço dos comparadores disponíveis no SUS.

Apresentação	PMVG (18%)	Preço praticado em compras públicas*	Preço adotado no relatório de incorporação
Sunitinibe CP 50 mg	R\$ 663,87	R\$ 577,79	R\$ 298,44
Pazopanibe CP 400 mg	R\$ 142,11	R\$ 127,02	R\$ 103,76

Alfainterferona 3.000.000 UI frasco-ampola	R\$ 1.291,71	R\$ 95,04	R\$ 571,50**
--	--------------	-----------	--------------

PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo

* Média ponderada das compras realizadas de dezembro de 2018 a junho de 2020, de acordo com dados do Banco de Preços em Saúde.

** O demandante considerou o custo mensal do tratamento, conforme o custo da APAC “Quimioterapia do carcinoma de rim avançado” (03.04.02.016-8), de acordo com o Sigtap.

6 ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Ipsen

Data da solicitação: 17/04/2020

Pergunta: O cabozantinibe é eficaz, efetivo e seguro como primeira linha de tratamento de pacientes com carcinoma renal avançado de risco intermediário ou alto, quando comparado às demais quimioterapias paliativas disponíveis no Sistema Único de Saúde?

O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo Laboratório Ipsen Farmacêutica no que diz respeito à eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do cabozantinibe como primeira linha de tratamento do CCRm em pacientes com risco intermediário/alto, visando avaliar sua possível incorporação no SUS.

6.1 Busca de evidência do demandante

O demandante construiu uma pergunta de pesquisa no formato PICO para busca e seleção de evidências. A estruturação encontra-se na Tabela 2.

Tabela 2 - Estrutura da pergunta de pesquisa no formato PICO.

População	Pacientes com carcinoma renal avançado (1ª linha) - subgrupo de risco intermediário/alto
Intervenção (tecnologia)	Cabozantinibe em monoterapia
Comparação	Quimioterapias paliativas disponíveis no SUS para tratar o câncer renal metastático, em especial sunitinibe e pazopanibe
Desfechos (Outcomes)	Eficácia: <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global; • Sobrevida livre de progressão. Segurança: <ul style="list-style-type: none"> • Eventos Adversos (EA).
Tipo de estudo	Revisões Sistemáticas (RS) com meta-análise, Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) e estudos observacionais.

Pergunta: O cabozantinibe é eficaz, efetivo e seguro como primeira linha de tratamento de pacientes com carcinoma renal avançado/metastático que apresentam risco intermediário/alto, quando comparado às demais quimioterapias paliativas disponíveis no SUS?

Os critérios de inclusão consideraram Ensaios Clínicos Randomizados (ECR), estudos observacionais comparativos e Revisões Sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise que avaliaram a utilização de cabozantinibe em pacientes com câncer renal avançado ou metastático, em comparação a outros tratamentos sistêmicos, em especial sunitinibe, pazopanibe e citocinas. Foram excluídos resumos de congresso e estudos sem comparador. Com base na pergunta PICO estruturada acima, o demandante realizou a busca nas bases de dados Pubmed e Scopus, além de buscas manuais por artigos e recomendações clínicas de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e sociedades médicas não indexados pelas bases de buscas utilizadas. As estratégias de busca utilizadas pelo demandante estão apresentadas na Figura 2.

Figura 2 - Estratégias de busca utilizadas pelo demandante nas bases de dados.

Pubmed

Search (("kidney neoplasms"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "kidney neoplasms"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "renal cancer"[All Fields] OR "CCR"[All Fields] OR "mCCR"[All Fields] OR "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] OR "Renal Cell Carcinoma" [All Fields] OR ("Renal"[All Fields] AND "Cell"[All Fields] AND "Carcinoma"[All Fields])))	134.292
Search ("Cabozantinib" [Supplementary Concept] OR "Cabozantinib" [All Fields] OR "Cabometyx"[All Fields])	686
Search (((("kidney neoplasms"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "kidney neoplasms"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "renal cancer"[All Fields] OR "CCR"[All Fields] OR "mCCR"[All Fields] OR "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] OR "Renal Cell Carcinoma" [All Fields] OR ("Renal"[All Fields] AND "Cell"[All Fields] AND "Carcinoma"[All Fields])))) AND ("Cabozantinib" [Supplementary Concept] OR "Cabozantinib" [All Fields] OR "Cabometyx"[All Fields]))	203

Scopus

TITLE-ABS-KEY ("kidney neoplasms" OR ("kidney" AND "neoplasms") OR "kidney neoplasms" OR ("renal" AND "cancer") OR "renal cancer" OR "CCR" OR "mCCR" OR "Carcinoma, Renal Cell" OR "Renal Cell Carcinoma" OR ("Renal" AND "Cell" AND "Carcinoma"))	176.410
TITLE-ABS-KEY ("Cabozantinib" OR "Cabometyx")	2.178
(TITLE-ABS-KEY ("kidney neoplasms" OR ("kidney" AND "neoplasms") OR "kidney neoplasms" OR ("renal" AND "cancer") OR "renal cancer" OR "CCR" OR "mCCR" OR "Carcinoma, Renal Cell" OR "Renal Cell Carcinoma" OR ("Renal" AND "Cell" AND "Carcinoma"))) AND (TITLE-ABS-KEY ("Cabozantinib" OR "Cabometyx"))	606

A revisão sistemática conduzida pelo demandante identificou um total de 616 registros após remoção de duplicatas e sete artigos foram incluídos depois da fase de leitura dos textos na íntegra. Adicionalmente, duas RS com meta-análise foram identificadas por meio de busca manual e incluídas no relatório do demandante. Ao final, o

demandante apresentou um corpo de evidências constituído por nove artigos, sendo um ECR, dois estudos *post hoc* e seis RS, das quais quatro apresentaram meta-análise (Quadro 5).

Quadro 5 - Estudos incluídos na seleção do demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Desenho do estudo	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
		Incluídos	Excluídos - motivos
Manz et al, 2020	RS + meta-análise	x	-
Hahn et al, 2019	RS + meta-análise	x	-
Lalani et al, 2019	RS		RS sem meta-análise
Bersanelli et al, 2018	RS		RS sem meta-análise
Wallis et al, 2018	RS + meta-análise	x	-
Schmidt et al, 2018	RS + meta-análise	x	-
Choueiri et al, 2017	ECR	x	-
Choueiri et al, 2018	Extensão do ECR pivotal	x	-
George et al, 2019	<i>Post hoc</i>		Tipo de estudo - análise <i>post hoc</i> do ECR pivotal

6.2 Nova busca de evidência

Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO do demandante (Tabela 2), à exceção dos comparadores, em que se considerou importante incluir apenas os principais quimioterápicos de escolha do tratamento do CCR avançado irrisecável de risco intermediário ou alto no âmbito do SUS, a saber sunitinibe e pazopanibe, de acordo com a DDT e com o relatório de incorporação nº 406 da Conitec (BRASIL, 2014; 2018). Dessa forma, uma nova busca foi realizada, em 04/05/2020, nas bases de dados PubMed, Cochrane e EMBASE, além de busca manual por artigos complementares em literatura cinzenta. A estratégia utilizada está descrita no Quadro 6.

Quadro 6 - Estratégia utilizada na nova busca.

Base de dados	Estratégia de busca	Nº artigos recuperados
Pubmed via MEDLINE	(((((("Kidney Neoplasms"[Mesh] OR Kidney Neoplasm OR Neoplasm, Kidney OR Renal Neoplasms OR Neoplasm, Renal OR Neoplasms, Renal OR Renal Neoplasm OR Neoplasms, Kidney OR Cancer of Kidney OR Kidney Cancers OR Renal Cancer OR Cancer, Renal OR Cancers, Renal OR Renal Cancers OR Cancer of the Kidney OR Kidney Cancer OR Cancer, Kidney OR Cancers, Kidney))) OR (("Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] OR Carcinomas, Renal Cell OR Renal Cell Carcinomas OR Adenocarcinoma, Renal Cell OR Adenocarcinomas, Renal Cell OR Renal Cell Adenocarcinoma OR Renal Cell Adenocarcinomas OR Adenocarcinoma Of Kidney OR Adenocarcinoma Of Kidneys OR Kidney, Adenocarcinoma Of OR Kidneys, Adenocarcinoma Of OR Renal Cell Cancer OR Cancer, Renal Cell OR Cancers,	244



	<p>Renal Cell OR Renal Cell Cancers OR Adenocarcinoma, Renal OR Adenocarcinomas, Renal OR Renal Adenocarcinoma OR Renal Adenocarcinomas OR Nephroid Carcinoma OR Carcinoma, Nephroid OR Carcinomas, Nephroid OR Nephroid Carcinomas OR Renal Cell Carcinoma OR Chromophobe Renal Cell Carcinoma OR Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma OR Papillary Renal Cell Carcinoma OR Renal Cell Carcinoma, Papillary OR Chromophil Renal Cell Carcinoma OR Clear Cell Renal Cell Carcinoma OR Grawitz Tumor OR Tumor, Grawitz OR Clear Cell Renal Carcinoma OR Carcinoma, Hypernephroid OR Carcinomas, Hypernephroid OR Hypernephroid Carcinoma OR Hypernephroid Carcinomas OR Hypernephroma OR Hypernephromas OR Collecting Duct Carcinoma (Kidney) OR Carcinoma, Collecting Duct (Kidney) OR Carcinomas, Collecting Duct (Kidney) OR Collecting Duct Carcinomas (Kidney) OR Collecting Duct Carcinoma of the Kidney OR Renal Collecting Duct Carcinoma OR Collecting Duct Carcinoma OR Carcinoma, Collecting Duct OR Carcinomas, Collecting Duct OR Collecting Duct Carcinomas)))) AND (("cabozantinib" [Supplementary Concept] OR Cometriq OR XL 184 OR XL184 cpd OR XL-184 OR BMS 907351 OR BMS907351 OR BMS-907351))</p>	
<p>Cochrane</p>	<p>#1 MeSH descriptor: [Kidney Neoplasms] explode all trees #2 Kidney Neoplasm #3 Neoplasm, Kidney #4 Renal Neoplasms #5 Neoplasm, Renal #6 Neoplasms, Renal #7 Renal Neoplasm #8 Neoplasms, Kidney #9 Cancer of Kidney #10 Kidney Cancers #11 Renal Cancer #12 Cancer, Renal #13 Cancers, Renal #14 Renal Cancers #15 Cancer of the Kidney #16 Kidney Cancer #17 Cancer, Kidney #18 Cancers, Kidney #19 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 #20 Cabozantinib #21 Cometriq #22 #20 OR #21 #23 #19 AND #22</p>	<p>103</p>
<p>Embase</p>	<p>('cabozantinib'/exp OR 'cabozantinib':ti,ab,kw OR 'cometriq':ti,ab,kw OR 'xl 184':ti,ab,kw OR 'xl184 cpd':ti,ab,kw OR 'xl-184':ti,ab,kw OR 'bms 907351':ti,ab,kw OR 'bms 907351' OR 'bms907351':ti,ab,kw OR 'bms-907351':ti,ab,kw) AND (('kidney cancer'/exp OR 'kidney neoplasm':ti,ab,kw OR 'neoplasm, kidney':ti,ab,kw OR 'renal neoplasms':ti,ab,kw OR 'neoplasm, renal':ti,ab,kw OR 'neoplasms, renal':ti,ab,kw OR 'renal neoplasm':ti,ab,kw OR 'neoplasms, kidney':ti,ab,kw OR 'cancer of kidney':ti,ab,kw OR 'kidney cancers':ti,ab,kw OR 'renal cancer':ti,ab,kw OR 'cancer, renal':ti,ab,kw OR 'cancers, renal':ti,ab,kw OR 'renal cancers':ti,ab,kw OR 'cancer of the kidney':ti,ab,kw OR 'kidney cancer':ti,ab,kw OR 'cancer, kidney':ti,ab,kw OR 'cancers, kidney':ti,ab,kw) OR (('kidney carcinoma'/exp OR 'carcinomas, renal cell':ti,ab,kw OR 'renal cell carcinomas':ti,ab,kw OR 'adenocarcinoma, renal cell':ti,ab,kw OR 'adenocarcinomas, renal cell':ti,ab,kw OR 'renal cell adenocarcinoma':ti,ab,kw OR 'renal cell adenocarcinomas':ti,ab,kw OR 'adenocarcinoma of kidney':ti,ab,kw OR 'adenocarcinoma of kidneys':ti,ab,kw OR 'kidney, adenocarcinoma of':ti,ab,kw OR 'kidneys, adenocarcinoma of':ti,ab,kw OR 'renal cell cancer':ti,ab,kw OR 'cancer, renal cell':ti,ab,kw OR 'cancers, renal cell':ti,ab,kw OR 'renal cell cancers':ti,ab,kw OR 'adenocarcinoma, renal':ti,ab,kw OR 'adenocarcinomas, renal':ti,ab,kw OR 'renal adenocarcinoma':ti,ab,kw OR 'renal adenocarcinomas':ti,ab,kw OR 'nephroid carcinoma':ti,ab,kw OR 'carcinoma, nephroid':ti,ab,kw OR 'carcinomas, nephroid':ti,ab,kw OR 'nephroid carcinomas':ti,ab,kw OR 'renal cell carcinoma':ti,ab,kw OR 'chromophobe renal cell carcinoma':ti,ab,kw OR 'sarcomatoid renal cell carcinoma':ti,ab,kw OR 'papillary renal cell carcinoma':ti,ab,kw OR 'renal cell carcinoma, papillary':ti,ab,kw OR 'chromophil renal cell carcinoma':ti,ab,kw OR 'clear cell renal cell carcinoma':ti,ab,kw OR 'grawitz tumor':ti,ab,kw OR 'tumor, grawitz':ti,ab,kw OR 'clear cell renal carcinoma':ti,ab,kw OR 'carcinoma, hypernephroid':ti,ab,kw OR 'carcinomas, hypernephroid':ti,ab,kw OR 'hypernephroid carcinoma':ti,ab,kw OR 'hypernephroid carcinomas':ti,ab,kw OR 'hypernephroma':ti,ab,kw OR 'hypernephromas':ti,ab,kw OR 'collecting duct carcinoma (kidney)':ti,ab,kw OR 'carcinoma, collecting duct (kidney)':ti,ab,kw OR 'carcinomas, collecting duct (kidney)':ti,ab,kw OR 'collecting duct carcinomas (kidney)':ti,ab,kw OR 'collecting duct carcinoma of the kidney':ti,ab,kw OR 'renal collecting duct carcinoma':ti,ab,kw OR 'collecting duct carcinoma':ti,ab,kw OR</p>	<p>1.094</p>

	'carcinoma, collecting duct':ti,ab,kw OR 'carcinomas, collecting duct':ti,ab,kw OR 'collecting duct carcinomas':ti,ab,kw)) AND [embase]/lim	
Total		1.441

Após a realização da nova busca nas bases de dados, 1.115 títulos (excluídas duplicatas) foram localizados. Dois revisores independentes selecionaram estudos para leitura na íntegra aplicando os critérios de elegibilidade e, nos casos de divergências, um terceiro revisor realizou a avaliação. Na nova seleção foram incluídas apenas revisões sistemáticas (com meta-análise), ensaios clínicos randomizados controlados e estudos observacionais com comparador. Dos 92 estudos lidos na íntegra, sete foram selecionados e incluídos na nova seleção, dentre os quais seis coincidiram com os selecionados pelo demandante (Quadro 7).

6.3 Descrição da Evidência Clínica

Conforme mencionado, foram incluídos na nova seleção sete estudos, sendo seis deles também parte do corpo de evidências apresentado pelo demandante. Um estudo adicional foi incluído nessa análise crítica. A lista dos estudos incluídos está apresentada no Quadro 7.

Quadro 7 - Estudos incluídos pela nova busca.

Autor	Tipo de estudo	Ano
Choueiri et al	ECR fase II, aberto	2017
Choueiri et al	Extensão do ECR fase II	2018
Hahn et al	RS com meta-análise em rede	2019
Manz et al	RS com meta-análise em rede	2020
Schmidt et al	RS com meta-análise em rede	2018
Wallis et al	RS com meta-análise em rede	2018
Wang et al	RS com meta-análise em rede	2019

6.3.1 Descrição dos estudos incluídos

Choueiri et al (2017) conduziram um ensaio clínico de fase II, randomizado e sem cegamento (CABOSUN), comparando a eficácia e segurança do cabozantinibe e sunitinibe, como primeira linha de tratamento para pacientes com CCR avançado, classificados como risco alto e intermediário pelo critério IMDC. Foram incluídos pacientes que não eram elegíveis para cirurgia curativa ou radioterapia e, além da classificação de risco, os pacientes deveriam apresentar desempenho de 0 a 2, segundo critérios do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), e função adequada da medula óssea. Os pacientes foram divididos aleatoriamente para receber cabozantinibe (n=79 pacientes) ou sunitinibe (n=78

pacientes), e foram acompanhados por um tempo mediano de 25 meses. Deles, 80,9% eram da categoria de risco IMDC intermediário e 19,1% alto. A randomização foi estratificada por categoria de risco do IMDC e presença de metástases ósseas (sim ou não) usando o método de alocação dinâmica. Não foram observadas diferenças nas características demográficas e clínicas na linha de base entre os dois grupos. O cabozantinibe foi administrado por via oral, uma vez ao dia, na dose de 60 mg. O sunitinibe estava disponível como parte do padrão de tratamento e foi administrado por via oral uma vez por dia a uma dose de 50 mg por quatro semanas, seguido de um intervalo de duas semanas. Um ciclo de tratamento foi definido como seis semanas em ambos os grupos de estudo. As reduções da dose de cabozantinibe foram de 40 e 20 mg e as reduções da dose de sunitinibe foram de 37,5 e 25 mg. O tratamento foi continuado até a progressão da doença, intolerância à terapia ou retirada do consentimento para o tratamento.

Choueiri et al (2018), por sua vez, é um estudo de extensão e *post hoc* do CABOSUN, que reporta a revisão de resultados apresentados no estudo pivotal, além de apresentar novos dados a respeito da sobrevida global dos pacientes incluídos no estudo. Apenas para o desfecho de sobrevida global houve um tempo maior de seguimento dos indivíduos (35,4 meses) e, portanto, apenas esse desfecho será considerado no presente relatório.

Hahn et al (2019) realizaram uma RS com meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança dos medicamentos utilizados em primeira linha no tratamento do CCRm por meio de comparações indiretas, incluindo análises de subgrupo de acordo com estratificação de risco e expressão de PD-L1. Todos os estudos incluídos na meta-análise em rede eram *open-label*, incluíram pacientes com idade mediana de 60 anos e maioria do sexo masculino (70-75%). Sete estudos (de doze incluídos) reportaram resultados estratificados por risco (alto e intermediário). Foram excluídos estudos que avaliaram pacientes não virgens de tratamento, estudos observacionais, editoriais, comentários, *overviews* e estudos cujo comparador era placebo ou interferon, estudos de medicamentos experimentais, e de avaliação de diferentes doses do mesmo medicamento. Os desfechos avaliados foram sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva e eventos adversos graves. Os pesquisadores realizaram análise de subgrupo para os pacientes classificados como risco intermediário/alto e risco intermediário/baixo.

Manz et al (2020) realizaram uma revisão sistemática de ECR fases II e III, seguida de uma meta-análise em rede, com o objetivo de comparar a eficácia e segurança dos inibidores de tirosina-quinase aprovados para primeira linha de tratamento do CCR metastático. Foram incluídos na revisão todos os TKI aprovados para a primeira linha de tratamento (cabozantinibe, pazopanibe, sorafenibe, sunitinibe e tivozanibe), comparados a qualquer TKI, placebo ou interferon-alfa. Foram excluídos estudos com outros comparadores, estudos não randomizados, retrospectivos, estudos de segunda ou última linha de tratamento, relatos de casos e TKIs não aprovados para terapia de primeira linha. O estudo seguiu as recomendações da diretriz *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), e os desfechos avaliados foram a sobrevida livre de progressão e a proporção de eventos adversos de grau 3 ou 4. Nas meta-análises de eficácia, a maioria dos estudos não especificou o grupo de prognóstico de acordo com os critérios do *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) como critério de entrada, exceto três que incluíram apenas pacientes com pontuação

de baixo risco ou intermediário no MSKCC e um que incluiu pacientes da categoria de risco intermediário ou alto do IMDC. Essas diferenças nos critérios de elegibilidade podem ser uma fonte potencial de heterogeneidade.

Schmidt et al (2018) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise em rede, para avaliar indiretamente a eficácia do cabozantinibe e outros tratamentos usados como primeira linha do CCR avançado ou metastático. Foram incluídos ECR e cartas com relatos de ECR que avaliaram quaisquer das seguintes intervenções: cabozantinibe, sunitinibe, pazopanibe, interferon-alfa, interleucina-2, sorafenibe, bevacizumabe + interferon-alfa, temsirolimus, tivozanibe e placebo. Foram excluídos estudos que não apresentavam os desfechos selecionados (sobrevida livre de progressão e sobrevivida global), pôsteres, estudos não randomizados, estudos com população *intention-to-treat* (ITT), estudos com outros comparadores ou estudos disponíveis apenas em resumos. Os estudos foram selecionados por dois revisores independentes, e as discrepâncias resolvidas em consenso. Semelhantemente, dois revisores realizaram a extração dos dados dos estudos incluídos, de forma independente. Foram incluídos 99 estudos na RS e 13 na meta-análise. Em todos os estudos os pacientes tiveram idade mediana semelhante (aproximadamente 60 anos) e a maior parte dos incluídos nos estudos era do sexo masculino. Em estudos com dados de etnia disponíveis, a maioria dos pacientes era caucasiana. Os autores realizaram uma análise de subgrupo estratificando pacientes com risco alto e risco intermediário. Para o grupo de alto risco, o cabozantinibe foi avaliado comparativamente ao sunitinibe, temsirolimus, interferon e bevacizumabe/interferon. Para o grupo de risco intermediário, foram comparados o cabozantinibe, sunitinibe, sorafenibe, interferon e bevacizumabe/interferon.

Wallis et al (2018) realizaram uma RS de ECR das primeiras linhas do tratamento do CCR avançado, comparando indiretamente os medicamentos: atezolizumabe, axitinibe, cabozantinibe, pazopanibe, sorafenibe, sunitinibe, tivozanibe, atezolizumabe + bevacizumabe, nivolumabe + ipilimumabe, pazopanibe + everolimo. Foram incluídos apenas estudos com pacientes virgens de tratamento. Foram excluídos estudos em língua não-inglesa, estudos observacionais, não revisados por pares, e estudos que utilizaram placebo como grupo controle. A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes, e o risco de viés foi avaliado com a ferramenta da *Cochrane Collaboration*. Foram avaliados os desfechos sobrevivida livre de progressão, sobrevivida global e eventos adversos graus 3 e 4. Uma análise de sensibilidade foi realizada avaliando os resultados para pacientes com risco alto e intermediário.

Em **Wang et al (2019)** foi realizada uma RS com meta-análise bayesiana em rede, comparando todas as opções de primeira linha para tratamento da CCR avançado em pacientes virgens de tratamento. A RS incluiu sunitinibe, cabozantinibe, pazopanibe, atezolizumabe, temsirolimus, tivozanibe, nintedanibe, everolimo, axitinibe, sorafenibe, nivolumabe associado a ipilimumabe, pembrolizumab associado a axitinibe, avelumabe associado a axitinibe, atezolizumabe associado a bevacizumabe, bevacizumabe associado a interferon-alfa. Foram excluídos estudos com delineamento diferente de ECR, ensaios clínicos não-randomizados, estudos que avaliaram menos de duas terapias sistêmicas, ECR de segunda linha de tratamento, ECR sem braço comparador e análises agrupadas (*pooled*). Os desfechos

avaliados na meta-análise foram sobrevida livre de progressão da doença, sobrevida global e eventos adversos de grau 3 ou 4. Não foram feitas análises de subgrupo para a classificação de risco ou outras características dos pacientes.

6.3.2 Resultados dos desfechos avaliados

Os resultados dos estudos selecionados foram descritos de acordo com os desfechos de eficácia e segurança relatados nos estudos: Sobrevida Global (SG), Sobrevida Livre de Progressão (SLP) e Eventos Adversos (EA) graves (graus 3 e 4).

Desfechos de eficácia

- Sobrevida global

Choueiri et al (2017) demonstraram no ECR fase II não haver diferença estatisticamente significativa entre cabozantinibe (SG mediana = 30,3 meses; IC95% 14,6 - 35,0) e sunitinibe (SG mediana = 21,8 meses; IC 95% 16,3 - 27,0) (HR ajustado 0,80; IC 95% 0,50 - 1,26) para o desfecho de SG (tempo mediano de acompanhamento = 25 meses). Em um estudo de extensão do mesmo ECR (tempo mediano de seguimento = 35,4 meses), Choueiri et al (2018) identificaram a morte de 90 indivíduos (54,5% do grupo cabozantinibe e 60,3% do grupo sunitinibe), além de uma SG mediana de 26,6 meses para o cabozantinibe (IC95% 14,6 - não estimável) e 21,2 meses para o sunitinibe (IC95% 16,3 - 27,4) (HR ajustado 0,80; IC95% 0,53 - 1,21), ainda sem diferença estatística entre os tratamentos.

Na análise da população ITT do estudo de Hahn et al (2019), não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre cabozantinibe e sunitinibe (HR 0,80; IC95% 0,53 - 1,20) e pazopanibe e sunitinibe (HR 0,91; IC 95% 0,8 - 1,0). De acordo com a análise SUCRA da população ITT, o cabozantinibe apresenta 48% de chance de ser a melhor terapia para tratar o CCRm. Na análise de subgrupo com pacientes de risco intermediário ou alto, cabozantinibe também não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparado ao sunitinibe (HR 0,80; IC 95% 0,53 - 1,2). Pazopanibe não foi incluído nesta análise de subgrupo. De acordo com a análise SUCRA de subgrupo, o cabozantinibe apresentou 44% de chance de ser a melhor terapia para tratar o CCRm.

Em Schmidt et al (2018), na análise de pacientes de risco intermediário, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes do sunitinibe, pazopanibe e interferon em relação ao cabozantinibe [(HR 0,80; IC 95% 0,49 - 1,31), (HR 0,89; IC 95% 0,52 - 1,51) e (HR 0,63; IC 95% 0,37 - 1,09), respectivamente]. Isso também foi observado na análise do grupo de pacientes com risco alto [(HR sunitinibe 0,51; IC 95% 0,20 - 1,31), (HR pazopanibe 0,60; IC 95% 0,21 - 1,68) e (HR interferon 0,34; IC 95% 0,11 - 1,03)].

Wallis et al (2018) incluíram cinco estudos na meta-análise dos resultados de SG. Comparações entre sunitinibe, cabozantinibe e pazopanibe não apresentaram diferença estatisticamente significativa [(HR 0,80; IC 95% 0,53 - 1,2) e (HR 0,91; IC 95% 0,80 - 1,0), respectivamente]. Interferon não foi incluído na RS. Na análise avaliando apenas os pacientes com risco moderado e alto, não houve diferença estatisticamente significativa entre sunitinibe e cabozantinibe (HR 1,1; IC 95% 0,92 - 1,3). Pazopanibe não foi incluído na subanálise.



Em Wang et al (2019), 15 tratamentos sistêmicos de primeira linha foram incluídos na análise de SG. Em relação ao sunitinibe, tanto cabozantinibe quanto pazopanibe não demonstraram diferença estatisticamente significativa [(HR 0,80; IC 95% 0,51 - 1,27) e (HR 0,92; IC 95% 0,80 - 1,07), respectivamente]. No entanto, quando comparado ao interferon, sunitinibe apresentou diferença na SG (HR 1,24; IC 95% 1,01 - 1,51).

- **Sobrevida livre de progressão**

No ECR fase II de Choueiri et al (2017), o grupo cabozantinibe apresentou mediana de 8,2 meses de SLP (IC 95% 6,2 - 8,8) contra 5,6 meses (IC 95% 3,4 - 8,1) no grupo sunitinibe. O cabozantinibe reduziu a taxa de progressão da doença ou morte em 34% quando comparado com sunitinibe (HR 0,66; IC 95% 0,46 - 0,95; $p=0,012$). Na análise de subgrupo quanto ao grupo de risco IMDC, os pacientes do grupo intermediário usando cabozantinibe apresentaram uma sobrevida livre de progressão de 8,31 meses e sunitinibe de 6,24 meses (HR 0,64; IC 95% 0,43 - 0,96). No grupo de alto risco, não foi observada diferença estatisticamente significativa (HR 0,75; IC 95% 0,35 - 1,65).

Na meta-análise de Hahn et al (2019) para o subgrupo de risco intermediário/alto, quando comparado ao sunitinibe, o cabozantinibe demonstrou menor risco de progressão da doença (HR 0,66; IC95% 0,46 - 0,94) e, por meio da análise SUCRA, apresentou 77% de probabilidade de ser a melhor terapia para tratar o CCRm nesse desfecho.

Na RS de Manz et al (2020), foi observada diferença estatisticamente significativa na comparação entre interferon-alfa e cabozantinibe (HR 2,70; IC 95% 1,3 - 5,59). Pazopanibe e sunitinibe não apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação ao cabozantinibe [(HR 1,58; IC 95% 0,78 - 3,19) e (HR 1,52; IC 95% 0,84 - 2,74), respectivamente]. O cabozantinibe teve a maior probabilidade de ser o melhor tratamento em termos de SLP (P escore 0,9481).

Em Schmidt et al (2018), o resultado favoreceu o tratamento com cabozantinibe, com diferença estatisticamente significativa, em relação ao sunitinibe e interferon. Vale ressaltar que pazopanibe não foi incluído nesta meta-análise. No subgrupo de pacientes de risco intermediário, os HR foram de 0,52 (IC 95% 0,33 - 0,82) e HR 0,2 (IC 95% 0,12 - 0,36), quando o cabozantinibe foi comparado com sunitinibe e IFN, respectivamente. Em pacientes de alto risco, a meta-análise também demonstrou SLP significativamente maior para o cabozantinibe. O HR foi de 0,31 (IC 95% 0,11 - 0,9) e 0,16 (IC 95% 0,04 - 0,64) quando o cabozantinibe foi comparado com sunitinibe e interferon, respectivamente.

Wallis et al (2018) incluíram 26 estudos que avaliaram a SLP e, destes, dez foram incluídos na meta-análise em rede. Assumindo cabozantinibe como comparador, o HR de sunitinibe foi de 2,1 (IC 95% 1,4 - 3,2) e pazopanibe de 2,2 (IC 95% 1,4 - 3,5). Avaliando apenas os pacientes com risco moderado e alto, e utilizando o cabozantinibe como comparador, sunitinibe apresentou menor sobrevida (HR 1,4; IC95% 1,1 - 1,7).

Em Wang et al (2019) foram incluídos 23 tratamentos de primeira linha, oriundos de 25 estudos para a avaliação da SLP. Comparado ao sunitinibe, o cabozantinibe demonstrou melhor desempenho da SLP (HR 0,66; IC 95% 0,46 - 0,94). Interferon apresentou pior SLP em relação ao sunitinibe (HR 1,68; IC 95% 1,44 - 1,96) e, quando comparado com o pazopanibe, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes (HR 1,05; IC 95% 0,90 - 1,22).

Desfechos de segurança

- EA graves

Em Choueiri et al (2017), 78 pacientes tratados com cabozantinibe e 72 com sunitinibe foram incluídos na análise de segurança. A taxa de descontinuação por evento adverso foi de 20% no grupo cabozantinibe e 21% no grupo sunitinibe. A incidência de eventos adversos grau 3 ou 4 foi de 67% com cabozantinibe e 68% com sunitinibe.

No estudo de Hahn et al (2019), os eventos adversos foram avaliados apenas na análise da população ITT, mas não foi observada diferença estatisticamente significativa entre cabozantinibe e sunitinibe (HR 1,3; IC 95% 0,7 - 2,6). Não foram apresentados resultados desse desfecho de pazopanibe em relação ao sunitinibe.

Em Manz et al (2020), não foram observadas diferenças estatisticamente significantes quando sunitinibe e pazopanibe foram comparados com cabozantinibe [(RR 1,01; IC95% 0,62 - 1,66) e (RR 0,82; IC 95% 0,45 - 1,51), respectivamente]. No entanto, o interferon-alfa em relação ao cabozantinibe apresentou um RR de 0,49 (IC 95% 0,26 - 0,92).

Em Wallis et al (2018) não foi observada diferença estatisticamente significativa entre cabozantinibe e sunitinibe (OR 1,1; IC 95% 0,59 - 2,2) na análise de eventos adversos. Pazopanibe não foi incluído e não foi apresentada subanálise considerando apenas pacientes de risco intermediário/alto quanto aos eventos adversos.

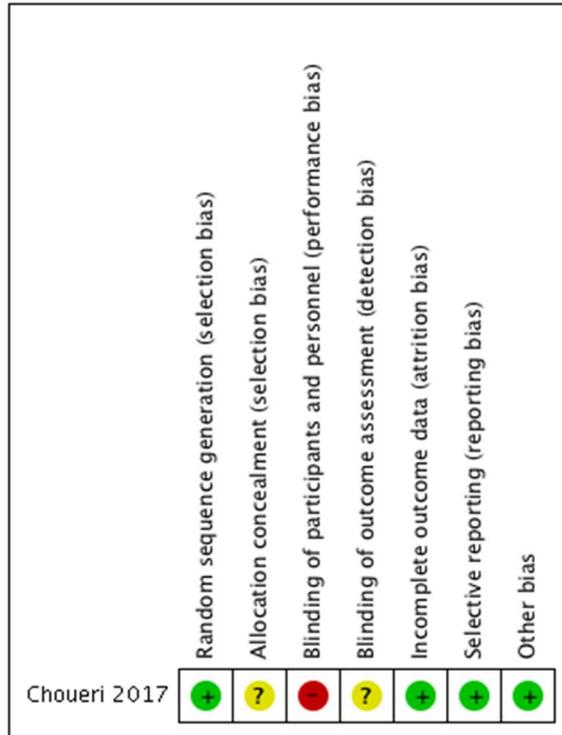
O *Odds Ratio* (OR) combinado para eventos adversos de alto grau foi calculado para 20 tratamentos sistêmicos na RS de Wang et al (2019). Quando comparado aos demais tratamentos, o cabozantinibe não demonstrou diferenças significantes quanto ao perfil de segurança em relação ao sunitinibe, pazopanibe e interferon.

6.4 Qualidade das Evidências

6.4.1 Qualidade metodológica dos estudos incluídos

Para a avaliação da qualidade metodológica do ECR incluído, foi utilizada a ferramenta de risco de viés da *Cochrane Collaboration Group* (Figura 3). O estudo de Choueiri et al (2018) demonstrou alto risco de viés para o domínio de cegamento dos participantes, já que este é um estudo aberto. Com relação aos domínios de alocação e cegamento da avaliação do desfecho, foram considerados como risco de viés indefinido, devido à ausência destas informações. Para os demais domínios o estudo foi considerado como baixo risco de viés.

Figura 3 - Avaliação do ECR incluído segundo a ferramenta de viés da *Cochrane Collaboration Group*.



As RS com meta-análise descritas anteriormente incluíram estudos com grandes diferenças nos critérios de elegibilidade como, por exemplo, o grupo de risco da população elegível para o estudo, de acordo com os critérios do MSKCC e do IMDC. A maioria dos estudos incluídos nas RS não especificou o grupo de risco dos pacientes elegíveis, enquanto parte deles incluiu apenas pacientes com risco favorável ou intermediário utilizando as recomendações do MSKCC. O CABOSUN, único ensaio clínico incluído nas meta-análises que avaliou os resultados do cabozantinibe, incluiu apenas pacientes de risco alto e intermediário, de acordo com o IMDC. Essas diferenças nos critérios de elegibilidade geram diferenças entre as populações dos estudos, e representam uma potencial fonte de heterogeneidade nos resultados das meta-análises. Os estudos que realizaram análises de subgrupo avaliaram apenas os grupos de pacientes com risco alto/intermediário e com risco baixo/intermediário. Schmidt et al (2018) foi o único estudo incluído neste relatório que realizou uma subanálise de pacientes de risco alto separada dos pacientes de intermediário.

Ademais, alguns autores descreveram os resultados do CABOSUN como controversos, apontando fatores como “um potencial efeito exagerado devido à relativamente baixa eficácia do braço controle, no qual o sunitinibe teve uma sobrevida muito pior do que seria esperado com base em relatórios anteriores” (HAHN et al, 2019). Esta é, portanto, uma grande limitação dos resultados dos estudos descritos neste relatório.

A avaliação da qualidade metodológica das RS incluídas foi realizada com a ferramenta AMSTAR 2. O instrumento compõe sete domínios que abrangem 16 itens, e que devem ser respondidos como “sim”, que corresponde a um resultado positivo, “sim, parcialmente”, “não” e “não se aplica”. Sete domínios são considerados críticos (itens 2, 4, 7, 9, 11, 13 e 15), e a confiança nos resultados da RS é definida como alta quando nenhuma ou apenas uma falha não crítica está presente, moderada quando há mais de uma fraqueza não crítica, baixa quando o estudo apresenta uma falha crítica, e

criticamente baixa quando mais de uma falha crítica pode ser identificada (SHEA, 2017). Todas as RS com meta-análise incluídas neste relatório foram classificadas como de qualidade metodológica criticamente baixa, já que apresentaram mais de uma falha crítica (Quadro 8).

Quadro 8 - Análise da qualidade metodológica das RS com meta-análise incluídas segundo a ferramenta AMSTAR 2.

Critério AMSTAR 2	Atendido?				
	Manz et al 2020	Schmidt et al 2018	Hahn et al 2019	Wallis et al 2018	Wang et al 2019
1. A pergunta de pesquisa e os critérios de inclusão abrange os componentes do PICO?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
2. O relato da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos foram estabelecidos antes da sua realização e uma justificativa para qualquer desvio do protocolo?	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO
3. Os autores explicaram a seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
4. Os autores utilizaram uma estratégia de busca abrangente?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
5. Os autores realizaram a seleção dos estudos de forma duplicada?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
6. Os autores realizaram a extração de dados de forma duplicada?	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM
7. Os autores forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	NÃO	SIM, PARCIALMENTE	NÃO	NÃO	NÃO
8. Os autores descreveram os estudos incluídos com detalhamento adequado?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
9. Os autores utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?	SIM, PARCIALMENTE	NÃO	SIM	SIM	SIM
10. Os autores relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
11. Se a meta-análise foi justificada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
12. Se a meta-análise foi realizada, os autores avaliaram o impacto potencial do risco de viés nos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM
13. Os autores levaram em consideração o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/ discutir os resultados da revisão?	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
14. Os autores forneceram uma explicação e uma discussão satisfatória para qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
15. Se realizaram síntese quantitativa, os autores fizeram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM
16. Os autores relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Confiança nos resultados da revisão	Criticamente baixa				

6.4.2 Conclusão sobre as evidências selecionadas

Por meio de uma busca sistemática, foram recuperados sete estudos: um ECR de fase II e o estudo de extensão dele, e cinco revisões sistemáticas com meta-análise em rede. O único ECR recuperado (fase II) que avalia a eficácia e

segurança do cabozantinibe, utiliza o sunitinibe como comparador, é aberto e inclui pacientes com risco alto e intermediário, conforme os critérios do IMDC (CHOUEIRI et al, 2017). Este estudo representa a única fonte de dados sobre o cabozantinibe nas RS com meta-análise incluídas neste relatório. Destas, apenas três RS (HAHN et al, 2019; SCHMIDT et al, 2018; WALLIS et al, 2018) apresentaram subanálise de alguns desfechos para os pacientes com CCR avançado/metastático de risco intermediário/alto - população alvo desta análise crítica. Os principais desfechos avaliados pelos estudos foram a SG, SLP e eventos adversos.

O CABOSUN (CHOUEIRI et al, 2017; CHOUEIRI et al, 2018) apresenta consideráveis limitações e, ao ser incluído como única fonte de dados sobre o cabozantinibe nas RS, o ECR de fase II introduz uma potencial fonte de heterogeneidade e incerteza nas meta-análises. Alguns autores descrevem os resultados do estudo CABOSUN como controversos e insuficientes para justificar mudanças na prática clínica. São questionadas principalmente características metodológicas, como pequeno tamanho amostral e resultados, como a eficácia do braço controle aquém do esperado, baixa taxa de resposta objetiva e ausência de significância estatística na sobrevida global (SANTONI et al, 2020; BERSANELLI, LEONARDI e BUTI, 2018). O estudo apresenta também alta taxa de descontinuação e interrupção do tratamento.

Outro questionamento metodológico diz respeito ao critério de classificação de risco utilizado no estudo CABOSUN - o IMDC - para a definição da população elegível no estudo. A maior parte dos ensaios clínicos que avaliou as demais tecnologias e que foram incluídos nas meta-análises utilizaram o escore MSKCC. O estudo de Noe et al (2016) mostra que pode haver uma diferença na população usando cada um dos critérios. Dessa forma, não é possível descartar a possibilidade de uma heterogeneidade entre as populações comparadas nas meta-análises em rede.

Com relação aos resultados, a SG é um dos principais desfechos na avaliação de doenças letais - como é o caso do CCRm em pacientes com risco intermediário/alto. Entretanto, os resultados para este desfecho são divergentes entre o estudo primário (CHOUEIRI et al, 2017) e os resultados da sua extensão (CHOUEIRI et al, 2018). O primeiro não esclarece como foi caracterizada a censura na análise de Kaplan Meier, ou como foram considerados os pacientes que interromperam o uso dos medicamentos nesta análise. Nas meta-análises, também não foi possível observar diferença estatisticamente significativa na SG entre o cabozantinibe e os demais tratamentos de interesse (sunitinibe, pazopanibe e interferon). Esse resultado foi observado tanto nas análises incluindo todos os pacientes com CCRm, quanto nas análises avaliando o subgrupo de pacientes com risco intermediário/alto. Vale ressaltar ainda que, nessas subanálises, apenas o cabozantinibe e sunitinibe são comparados nos estudos de Choueiri et al (2017), Hahn et al (2019) e Wallis et al (2018). Apenas Schmidt et al (2018) incluíram pazopanibe e interferon na comparação, com resultados igualmente ausentes de diferença estatisticamente significativa.

A sobrevida livre de progressão foi considerada o desfecho primário na maior parte dos estudos. O cabozantinibe demonstrou melhores resultados na SLP com relação às demais intervenções. Na análise do subgrupo de pacientes com risco intermediário/alto, o cabozantinibe apresentou maior SLP que o sunitinibe, com diferença estatisticamente

significante. Na análise estratificada do ensaio clínico CABOSUN, os pacientes do grupo de risco intermediário usando cabozantinibe apresentaram maior SLP que aqueles usando sunitinibe. No entanto, ao analisar apenas os pacientes do grupo de risco alto, não houve diferença.

Na subanálise por risco conforme critérios do IMDC do estudo de Choueiri et al (2017) não foi observada diferença estatisticamente significativa entre cabozantinibe e sunitinibe entre os pacientes de risco alto. Para os pacientes de risco intermediário, cabozantinibe apresentou maior SLP em relação ao sunitinibe. O estudo de Schmidt et al (2018), que incluiu o interferon na meta-análise para esse desfecho, mostrou superioridade do cabozantinibe. O pazopanibe não foi incluído em nenhuma meta-análise avaliando o grupo de risco intermediário/alto.

Ao avaliar os eventos adversos graves (graus 3 e 4) na população geral com CCR metastático/avançado, a maioria dos estudos demonstrou não haver diferença estatisticamente significativa entre as intervenções, com exceção do interferon no estudo de Manz et al (2020). Não foram apresentadas meta-análises com o subgrupo de pacientes de risco intermediário/alto para esse desfecho. O ensaio clínico mostrou não haver diferença estatisticamente significativa entre o cabozantinibe e o sunitinibe. Entretanto, pontua como limitação do estudo que, por apresentarem perfis de toxicidade relativamente semelhantes e qualidade de vida comparável entre os dois agentes, o esquema do sunitinibe possa ser favorecido, pois inclui em seu ciclo um intervalo de duas semanas sem o uso do medicamento (CHOUEIRI et al, 2017).

7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Quadro 9 - Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Os resultados são apresentados em termos de utilidade e efetividade
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção Comparador)	Cabozantinibe x Sunitinibe/Pazopanibe/Interferon X	Apesar dos comparadores serem as tecnologias atualmente disponíveis no SUS para o tratamento de CCR avançado ou metastático, não há evidência robusta para a comparação com pazopanibe e interferona.
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes com câncer renal avançado ou metastático de risco intermediário a alto sem tratamento prévio	De acordo.
4. Desfecho(s) de saúde utilizados	Sobrevida global e sobrevida livre de progressão	De acordo. São os desfechos finalísticos. Entretanto, as RS mostram não haver diferença estatisticamente significativa na sobrevida global.
5. Horizonte temporal	20 anos	Inadequada. A média de sobrevida global dos estudos publicados não ultrapassa três anos.
6. Taxa de desconto	5% sobre custos e desfechos clínicos	De acordo.
7. Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	De acordo.
8. Medidas da efetividade	QALY e anos de vida	De acordo.
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Qualidade de vida Relacionada à Saúde (QVRS)	Desfecho proveniente de um estudo avaliando pacientes com CCR estáveis ou metastático.
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custo dos medicamentos Custo do monitoramento Custo do melhor cuidado de suporte Tratamento eventos adversos	Os tópicos estão corretos, entretanto, não são apresentadas as probabilidades.
11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real	De acordo.
12. Método de modelagem	Modelo de estados transicionais do tipo Markov	Optou-se por usar modelagem simples, dada a escassez de evidência para extrapolação dos dados. O estudo com maior tempo de acompanhamento disponível avalia 35,4 meses.
13. Pressupostos do modelo	Assume-se que pacientes que apresentam falha ao tratamento passem para o melhor cuidado de suporte	Os dados do melhor cuidado de suporte são provenientes de uma coorte australiana de pacientes com câncer, nos últimos seis meses de vida.
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Probabilística multivariada	De acordo.

7.1 Análise de Custo-Efetividade Apresentada pelo Demandante

O demandante apresentou um modelo para avaliar a relação de custo-efetividade incremental do uso do cabozantinibe em relação às alternativas disponíveis no SUS para tratar pacientes com CCR avançado ou metastático de risco intermediário/alto. As medidas de efetividade adotadas foram anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e anos

de vida (LY). O modelo foi baseado em três estados - pré-progressão, pós-progressão e morte -, visando capturar todos os estados de saúde. Todos os pacientes entram no modelo no estado de saúde pré-progressão e podem passar para os estados pós-progressão e morte.

Para a transição dos pacientes nos estados de saúde, utilizaram-se dados de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão, provenientes de uma meta-análise em rede conduzida pelo demandante (SCHMIDT et al, 2018), em um horizonte temporal de 20 anos. A perspectiva adotada foi a do SUS.

Apesar de considerarmos adequada a utilização de todos os comparadores disponíveis no SUS, a escassez de evidências robustas para tal dificulta a apresentação de um modelo robusto. A revisão sistemática em rede referenciada pelo demandante como fonte de dados apresenta ausência de alguns dados que são necessários para a execução do modelo. Primeiro, a meta-análise de SLP para pacientes com risco intermediário/alto não inclui o pazopanibe, apesar de uma tábua de sobrevida com a SLP do pazopanibe ser apresentada no apêndice do dossiê. Outra limitação é o fato do estudo CABOSUN ser o único a classificar os pacientes usando o IMDC, enquanto os outros estudos classificam pela MSKCC. Essa divergência pode gerar uma heterogeneidade na meta-análise, ao utilizar indicadores que, apesar de similares, avaliam o prognóstico com questões distintas.

Quanto ao horizonte temporal adotado, este parece irreal levando em consideração o tempo de acompanhamento e os desfechos dos estudos disponíveis. Além disso, o estudo que comparou a mediana de sobrevida global encontrou uma sobrevida global mediana de 22,5 e 16 meses para pacientes com risco intermediário usando o IMDC e MSKCC, respectivamente. Para risco alto, essa mediana passou para 7,8 e 5 meses (NOE et al, 2016). No ensaio clínico, a mediana de SG usando cabozantinibe foi de 30,3 meses e sunitinibe 21,8 meses (CHOUERI et al, 2017).

7.1.1 Custos

- Custo dos medicamentos

Os custos dos comparadores Sunitinibe e pazopanibe foram provenientes do relatório da Conitec de incorporação do pazopanibe e sunitinibe (BRASIL, 2018). Para o custo da alfainterferona, foi utilizado o custo da APAC Quimioterapia do carcinoma de rim avançado, no valor de R\$ 571,50. O custo proposto para comercialização do cabozantinibe com o Ministério da Saúde foi de R\$ 12.000,00 por mês (o equivalente a 30 comprimidos) (Figura 4). Além disso, o demandante afirmou ter realizado uma análise de cenários com os preços de sunitinibe e pazopanibe oriundos do Painel de Preços em Saúde.

Figura 4 - Custo das alternativas terapêuticas apresentado pelo demandante.

Medicamento	Custo do caso base (por dia)	Custo análise de cenários (por comprimido)
Cabozantinibe (60 mg)	R\$ 400,00	R\$ 400,00
Sunitinibe (50 mg) *	R\$ 298,44	R\$ 333,47
Pazopanibe (800 mg)	R\$ 207,52	R\$ 214,14

*Custo médio do comprimido, que leva em conta os ciclos de 6 semanas formado por 4 semanas de administração do medicamento e 2 semanas de descanso.

Os custos assumidos no chamado “caso base”, provenientes do relatório de incorporação da Conitec do sunitinibe e pazopanibe, divergem dos custos praticados em compras públicas, conforme quadro 4, na seção 4.1 deste relatório. Da mesma forma, o custo assumido para “análise de cenários” não coincide com os encontrados no painel de preços em saúde, como referido pelo demandante. O menor valor encontrado para sunitinibe nos anos de 2019 e 2020 é de R\$ 434,37. Ainda assim, para maior robustez, deveria ser utilizada a média ou mediana, que tem um valor ainda maior que o apresentado. Para o pazopanibe, que tem como apresentação comprimidos de 400 mg, o menor valor do painel de preços é de R\$ 107,07, entretanto, os preços médio e mediano são de R\$ 123,24 e R\$ 121,10, respectivamente.

- **Custo do monitoramento**

Os procedimentos relacionados ao monitoramento apresentados foram levantados com base na opinião de especialistas e os custos extraídos do Sigtap (Figura 5).

Figura 5 - Custos do monitoramento apresentados pelo demandante.

Estado	Recurso	Frequência	Semanas	Custo unitário (R\$)
Pré-progressão	Consulta (1ª)	1	0	10,00
	Consulta (acompanhamento)	1	4	10,00
	Tomografia computadorizada	1	12	138,63
	Hemograma	1	4	4,11
Progressão	Consulta (acompanhamento)	1	4	10,00
	Tomografia computadorizada	1	12	138,63
	Hemograma	1	4	4,11

Além dos exames pontuados pelo demandante, sugere-se a inclusão de testes de função hepática e RNI (Razão Normalizada Internacional), considerando os eventos adversos observados. Além disso, de acordo com o protocolo do estudo CABOSUN, os exames devem ser realizados antes do início do tratamento, incluindo a tomografia computadorizada.

O hemograma também foi considerado de forma errônea, já que na planilha enviada consta “*blood test*”. Hemograma é um tipo de exame de sangue. Durante o tratamento, os pacientes precisam ser acompanhados quanto a diversos outros parâmetros medidos pelo exame de sangue, como a dosagem de ALT e AST.

- **Custo do melhor cuidado de suporte**

O demandante apresentou os procedimentos que compõem o melhor cuidado de suporte baseados no estudo de Reeve et al (2017), relacionados aos últimos seis meses de vida de pacientes com câncer. Os custos tiveram como fonte o Tabnet **Datasus (Figura 6)**.

Figura 6 - Componentes de custo do melhor cuidado de suporte em seis meses apresentados pelo demandante.

Procedimento	Frequência	Custo uniário	Custo total (6 meses)
Clínico geral	14,2	R\$ 10	R\$ 142
Especialista - oncologista	9,8	R\$ 10	R\$ 98
Outros médicos	0,8	R\$ 10	R\$ 8
Médico - cuidados paliativos	0,4	R\$ 10	R\$ 4
Outros profissionais em saúde	6,9	R\$ 6,30	R\$ 43,47
Hospitalizações	2,9	R\$ 6.060,79	R\$ 17.576,291

A referência usada como fonte dos dados é controversa, visto que se trata de uma análise de pacientes na Austrália com câncer, de uma forma geral. O próprio artigo relata a variabilidade nos cuidados e custos de saúde envolvidos em fim de vida, que dependem de fatores relacionados ao paciente, como a idade da morte, e ao sistema de saúde. Assim, quando contrapomos com a análise de um câncer específico em um sistema de saúde completamente diferente, há de se discutir o quanto os dados do estudo de Reeve et al (2018) são válidos nesta análise.

- **Tratamento de eventos adversos**

De acordo com o demandante, os custos dos tratamentos de eventos adversos tiveram como fonte o Sigtap e a tabela CMED. A desutilidade usada, apesar de não esclarecida no dossiê, aparece no modelo tendo como fonte o estudo METEOR, do cabozantinibe, para pacientes com CCR metastático ou avançando na segunda linha de tratamento (CHOUEIRI et al, 2015); e de um segundo estudo de Amahl et al (2016), o qual não foi referenciado no documento e não encontrado nas referências do dossiê (Figura 7).

As probabilidades dos eventos adversos graus 3 e 4 utilizadas são provenientes do estudo CABOSUN para cabozantinibe e sunitinibe, do estudo COMPARZ para Pazopanibe (MOTZER et al, 2013) e do ARCC para interferon (HUDES et al, 2007).

Figura 7 - Custo de tratamento de eventos adversos considerado pelo demandante.

Evento adverso	Custo (R\$)	Desutilidade	Descrição
Anemia	413	-0,12	03.03.02.003-2 - Tratamento de anemia aplastica e outras anemias
Insuficiência cardíaca	699	-0,33	03.03.06.021-2 - Tratamento de insuficiência cardíaca
Dispneia	10	-0,33	Visita ao pneumologista
Embolia	513	-0,33	03.03.06.014-0 - tratamento de embolia pulmonar
Hiperglicemia	685	-0,33	1 consulta + metformina
Hiperlipidemia	503	-0,33	1 consulta + sinvastatina 40mg/dia
Hipertensão	140,4	-0,15	3 Consultas + atenolol (100 mg por dia)
Neutropenia	4396	-0,33	Filgrastim por 14 dias
Dor	29	-0,33	Tramadol
Síndrome mão-pé	10	-0,33	Consulta adicional
Proteinúria	10	-0,33	Visita ao nefrologista
Estomatite	12	-0,33	Decadron - 0,1 mg/ml elx ct fr vd amb x 120 ml + cop
Trombocitopenia	22	-0,33	03.06.02.007-6 - Transfusão de concentrado de plaquetas

Os eventos adversos não foram meta-analisados na revisão de Schmidt et al (2018). Além disso, o estudo que deriva os dados de EA para pazopanibe tem apenas 12% de pacientes com alto risco, ao passo que 58% eram de risco intermediário e 28% de risco baixo (MOTZER et al, 2013).

- Utilidade

Os valores de utilidade apresentados pelo demandante são provenientes do estudo de Swinburn et al (2010) (Figura 8).

Figura 8 – Valores de utilidades considerado pelo demandante.

Estado	Utilidade
Sem progressão	0,795
Progressão	0,355
Morte	1

A fonte da estimativa de qualidade de vida utilizada pelo demandante é proveniente da opinião de especialistas, com base em uma revisão da literatura e entrevistas com pacientes usando sunitinibe no Reino Unido. O estudo relata que pacientes estáveis tendem a uma melhor qualidade de vida do que pacientes com a progressão da doença. Outros ensaios clínicos com terapias para CCR avaliaram a qualidade de vida em seus estudos (MOTZER et al, 2013). Levando em conta que o ECR CABOSUN não o fez, considerou-se que seria mais realística a utilização apenas do desfecho de anos de vida na análise, já que as aproximações adotadas podem não ser robustas. Quanto à utilidade da morte apresentada na figura 8, inferiu-se que estava incorreta, já que a QVRS de morte é considerada igual a zero (*EuroQol Research Foundation*, 2019).

- Análise de sensibilidade probabilística multivariada

O demandante conduziu uma análise de sensibilidade para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros adotados usando 1.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem. As variáveis do modelo foram associadas com distribuições probabilísticas.

7.1.2 Resultados

- Resultados determinísticos

Com os parâmetros adotados pelo demandante, a análise de custo-efetividade mostrou maior benefício clínico do cabozantinibe, com maior custo total de tratamento em relação ao sunitinibe, pazopanibe e interferon (Figura 9).

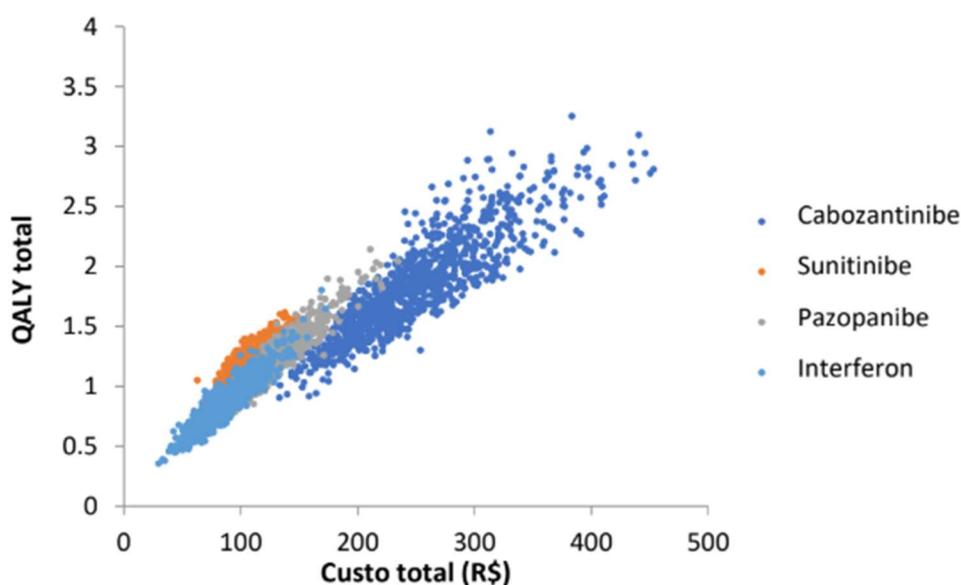
Figura 9 - Resultados determinísticos da análise de custo-efetividade apresentada pelo demandante.

Tecnologias	Custo total (R\$)	AV	QALY	Custo incremental	AV incremental	QALY incremental	RCEI
Cabozantinibe	241.910	3,057	1,775	-	-	-	-
Sunitinibe	105.364	2,347	1,161	136.546	0,710	0,614	222.419
Pazopanibe	122.196	2,440	1,154	119.714	0,617	0,621	192.853
Interferon	81.101	1,961	0,808	160.809	1,096	0,967	166.353

- Resultados probabilísticos

De acordo com o demandante, a análise probabilística corrobora os resultados determinísticos, com maior custo e maior benefício clínico em relação aos anos de vida ajustados pela qualidade (Figura 10).

Figura 10 - Análise probabilística apresentada pelo demandante.



7.2 Novo modelo

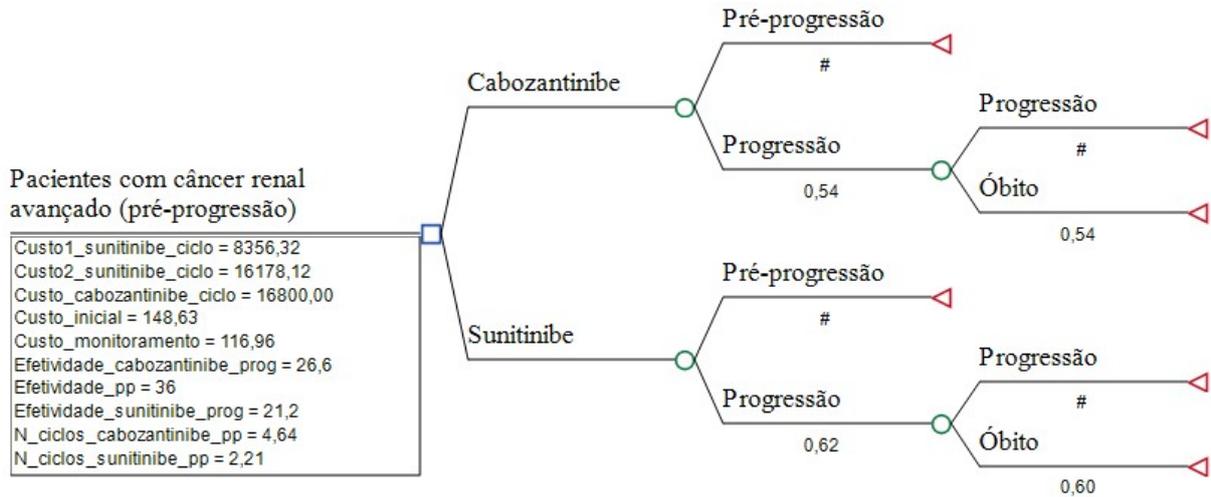
Ao levar em consideração as limitações acerca das evidências disponíveis, e pelo fato de existir apenas um estudo avaliando o cabozantinibe em primeira linha de tratamento para pacientes com CCR metastático ou avançado de risco alto/intermediário, considerou-se mais prudente - e realista - a avaliação econômica usando apenas o sunitinibe como comparador. Dessa forma, por meio de um modelo do tipo árvore de decisão, uma avaliação econômica foi conduzida com o objetivo de avaliar a relação de custo-efetividade do cabozantinibe em comparação ao sunitinibe em pacientes com CCR metastático ou avançado de risco alto/intermediário.

A perspectiva adotada foi a do SUS, considerando que, no cenário de incorporação, o medicamento será custeado pelo Ministério da Saúde. O horizonte temporal utilizado na análise foi de 36 meses, compatível com o tempo máximo do estudo de extensão do CABOSUN (CHOUEIRI et al, 2018). O tempo limitado do modelo deveu-se à falta de evidências mais extensas sobre o uso do cabozantinibe em primeira linha de tratamento, uma vez que apenas um ECR e a sua extensão apresentaram resultados de sobrevida. Assim, a extrapolação dos resultados em um horizonte temporal mais longo

poderia aumentar as incertezas do modelo. Ademais, não foi necessário usar taxa de desconto em função do estreito horizonte temporal.

Foram considerados como estados de transição: pré-progressão, progressão e morte. A estrutura do modelo proposto está representada pela Figura 11.

Figura 11 - Estrutura do modelo árvore de decisão proposto.



Custos

Os custos de aquisição assumidos para os medicamentos foram os mesmos adotados pela análise do demandante. A posologia do cabozantinibe e sunitinibe seguiram as orientações das bulas dos medicamentos. Para o cabozantinibe, a bula recomenda a administração de um comprimido de 60 mg uma vez por dia. Considerando um ciclo de seis semanas, seriam utilizados 42 comprimidos de cabozantinibe, resultando em um custo por ciclo de R\$ 16.800,00. Já para o sunitinibe, a bula recomenda a administração de uma cápsula de 50 mg uma vez por dia durante quatro semanas consecutivas, seguidas por um período de descanso de duas semanas. No ciclo de seis semanas, seriam utilizadas 28 cápsulas de sunitinibe. Isso resultaria em um custo estimado de R\$ 8.356,32 por ciclo (Quadro 10).

Quadro 10 - Custo dos medicamentos.

Medicamento	Custo unitário	Custo por ciclo (6 semanas)
Cabozantinibe (60 mg)	R\$ 400,00	R\$ 16.800,00
Sunitinibe (50 mg)	R\$ 298,44	R\$ 8.356,32

Para definir o custo total do tratamento medicamentoso a ser adotado no modelo, foram utilizados os tempos medianos de uso dos dois medicamentos, de acordo com o estudo de extensão (Quadro 11) (CHOUEIRI et al, 2018). Essa estimativa foi realizada pelo fato de o tempo mediano em uso ser menor do que o tempo mediano de SLP para ambos os

medicamentos, já que foi considerado no modelo que os medicamentos seriam utilizados apenas no estado de pré-progressão.

Quadro 11 - Tempo mediano em uso do cabozantinibe e sunitinibe.

Medicamento	Tempo mediano de uso (meses)	Varição do tempo de uso (meses)	Ciclos
Cabozantinibe 60 mg	6,5	IQR 2.8 - 16.5	4,642857143
Sunitinibe 50 mg	3,1	IQR 2.0 - 8.2	2,214285714

Os demais custos diretos considerados foram relacionados ao monitoramento. Não foram considerados custos para o tratamento de eventos adversos, visto que, no ensaio clínico, não são observadas diferenças estatisticamente significantes na incidência de EA, de uma forma geral, entre os dois grupos (CHOUEIRI et al, 2017).

No monitoramento, foram considerados os custos de consultas e exames. Assumiu-se a realização de uma consulta e uma Tomografia Computadorizada (TC) antes do início do tratamento. Para o estado de pré-progressão, considerou-se uma consulta de acompanhamento e exames de sangue, testes de função hepática e teste de reatividade de protrombina para calcular a razão internacional normalizada (RNI) ao final de cada ciclo (a cada seis semanas), e uma TC a cada dois ciclos (12 semanas). Os mesmos procedimentos foram adotados no estado de pós-progressão. Os custos foram extraídos do SIGTAP, conforme realizado pelo demandante, e os exames adicionais também foram incluídos a partir da opinião de especialistas, levando em conta os possíveis EA a serem monitorados, decorrentes do tratamento (Quadro 12).

Quadro 12 - Custos do monitoramento.

Estado	Recurso (procedimento SIGTAP)	Frequência	Semanas	Custo Unitário	Custo por ciclo
Início	1ª Consulta	1	0	R\$ 10,00	-
	Tomografia Computadorizada (TC) de Pelve/Bacia/Abdômen Inferior (02.06.03.003-7)	1	0	R\$ 138,63	-
TOTAL					R\$ 148,63
Pré-progressão	Consulta	1	6	R\$ 10,00	R\$ 10,00
	TC	1	12	R\$ 138,63	R\$ 69,32
	Determinação de tempo e atividade da protrombina (02.02.02.014-2)	1	6	R\$ 2,73	R\$ 2,73
	Dosagem de sódio (02.02.01.063-5)	1	6	R\$ 1,85	R\$ 1,85
	Dosagem de fósforo (02.02.01.043-0)	1	6	R\$ 1,85	R\$ 1,85
	Dosagem de amilase (02.02.01.018-0)	1	6	R\$ 2,25	R\$ 2,25
	Hemograma	1	6	R\$ 4,11	R\$ 4,11
	Testes de função hepática				

	Dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) (02.02.01.065-1)	1	6	R\$ 2,01	R\$ 2,01
	Albumina (02.02.05.009-2)	1	6	R\$ 8,12	R\$ 8,12
	Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) (02.02.01.064-3)	1	6	R\$ 2,01	R\$ 2,01
	Bilirrubina (02.02.01.020-1)	1	6	R\$ 2,01	R\$ 2,01
	Desidrogenase Lática (02.02.01.036-8)	1	6	R\$ 3,68	R\$ 3,68
	Gama glutamil transpeptidase (02.02.01.046-5)	1	6	R\$ 3,51	R\$ 3,51
	5'-nucleotidase (02.02.01.009-0)	1	6	R\$ 3,51	R\$ 3,51
	TOTAL				R\$ 116,96
Pós-progressão	Idem pré-progressão				
	TOTAL				R\$ 116,96

Efetividade

Os desfechos de efetividade considerados na avaliação foram: a sobrevida livre de progressão e sobrevida global. As probabilidades de transição foram derivadas do estudo de extensão do CABOSUN (Quadro 13) (CHOUERI et al, 2018).

Quadro 13 - Desfechos e probabilidades adotados no modelo.

	Pré-progressão	Progressão		Morte
	SLP (mediana)	Probabilidade	SG (mediana)	Probabilidade
Cabozantinibe	8,6 meses (IC 95% 6,8 - 14,0)	0,5443037975	26,6 meses (IC 95% 14,6 - ne)	0,5443037975
Sunitinibe	5,3 meses (IC 95% 3,0 - 8,2)	0,6282051282	21,2 meses (IC 95% 16,3 - 27,4)	0,6025641026

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%

Resultados

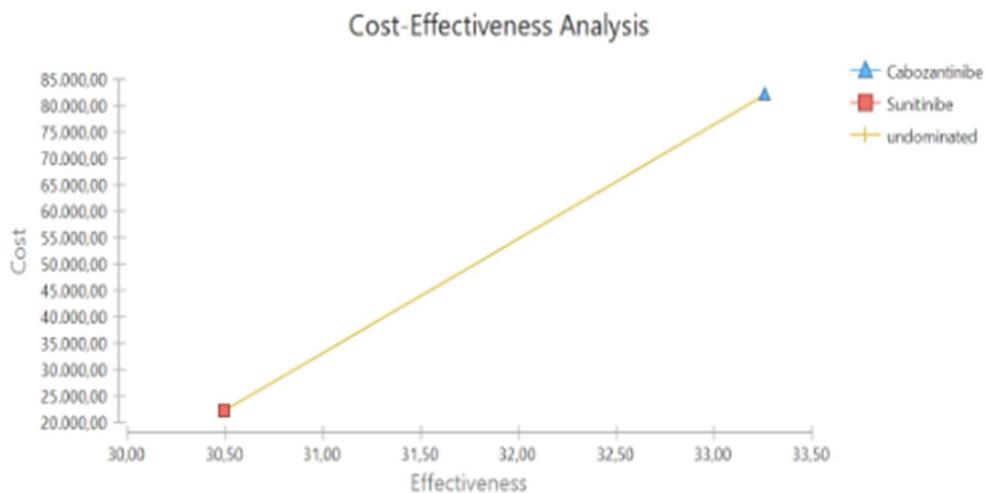
Em horizonte temporal de 36 meses, a avaliação econômica de custo-efetividade projeta um custo médio de tratamento com sunitinibe de R\$ 22.182,72 enquanto o custo do tratamento com cabozantinibe seria de R\$ 81.947,26. A efetividade, medida em meses de vida ganhos, foi de 30,49 meses com o uso de sunitinibe e de 33,26 meses com o uso de cabozantinibe. Isso resultou em uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 21.618,10 por Mês de Vida Ganho (MVG) (Quadro 14, Figura 12).

Quadro 14 - Custo-efetividade do cabozantinibe em relação ao sunitinibe.

	Custo (R\$)	Custo Incremental (R\$)	Efetividade (MVG)	Efetividade Incremental (MVG)	RCEI
Sunitinibe	22.182,72	-	30,4944	-	-
Cabozantinibe	81.947,26	59.764,54	33,25896	2,76456	21.618,10

MVG: meses de vida ganhos; RCEI: razão de custo efetividade

Figura 12 - Custo-efetividade do cabozantinibe em relação ao sunitinibe.



Análise de sensibilidade

Na análise de sensibilidade foi utilizada a média ponderada do custo unitário do sunitinibe no Banco de Preços em Saúde (compras realizadas nos anos de 2018 a 2020), no valor de R\$ 577,79.

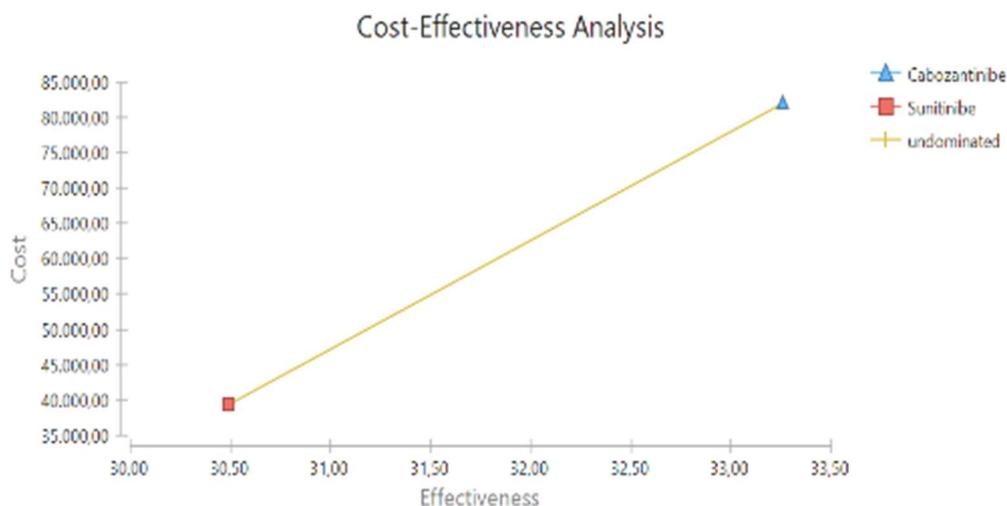
Adotando as mesmas premissas do modelo apresentado acima, o custo médio de tratamento com sunitinibe passa para R\$ 39.468,90, resultando em uma RCEI de R\$ 15.365,32 por MVG (Quadro 15, Figura 13).

Quadro 15 - Custo-efetividade do cabozantinibe em relação ao sunitinibe na análise de sensibilidade.

	Custo (R\$)	Custo Incremental (R\$)	Efetividade (MVG)	Efetividade Incremental (MVG)	RCEI
Sunitinibe	39.468,90	-	30,4944	-	-
Cabozantinibe	81.947,26	42.478,36	33,25896	2,76456	15.365,32

MVG: meses de vida ganhos; RCEI: razão de custo efetividade

Figura 13 - Custo-efetividade do cabozantinibe em relação ao sunitinibe na análise de sensibilidade.



Limitações do novo modelo

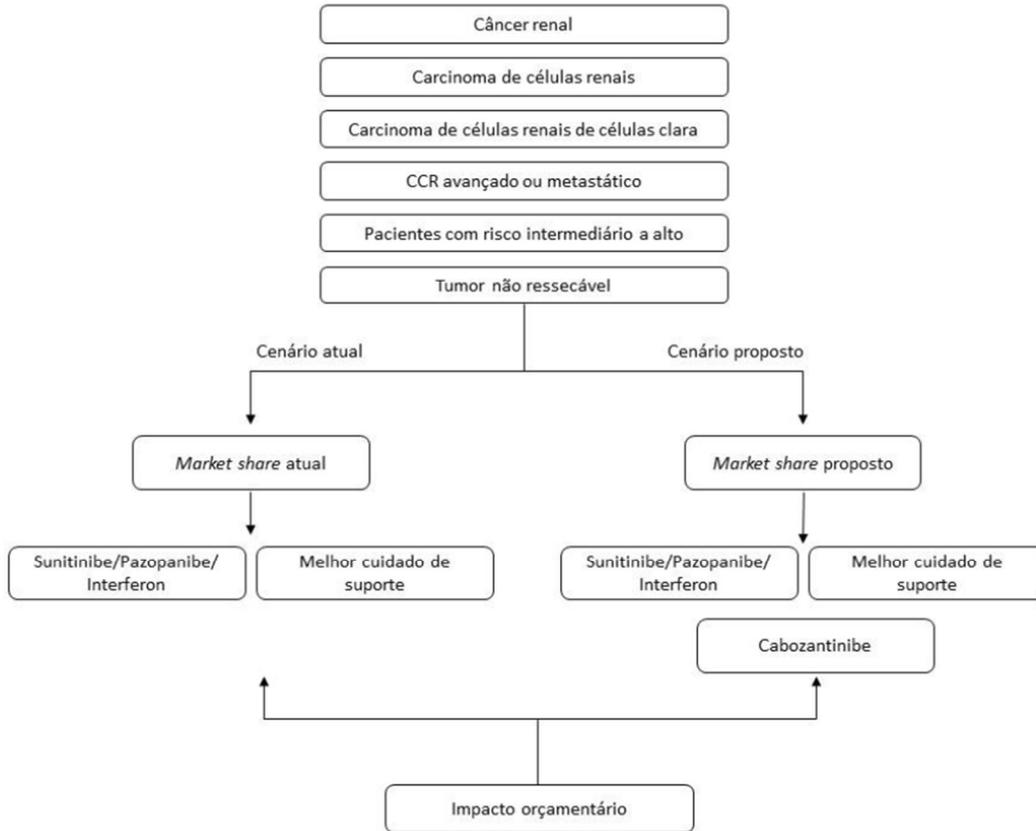
Dentre as limitações do modelo proposto destaca-se o fato de que, na análise, não foi considerada a redução de dose dos medicamentos, sendo avaliados apenas cabozantinibe de 60 mg e sunitinibe de 50 mg. Além disso, sabe-se que a população alvo do modelo necessita de cuidados de suporte, como por exemplo, transfusões de sangue e de produtos sanguíneos, uso de antibacterianos e antieméticos - a depender do tipo de metástase e estágio da doença do paciente. Como esses parâmetros possuem uma grande variabilidade de paciente para paciente, e não há dados disponíveis especificamente para a população do modelo, optou-se por não imputar os custos e as probabilidades de tais cuidados de suporte para não agregar mais incertezas ao modelo. No entanto, como não existem diferenças significativas entre os grupos em uso de cabozantinibe e sunitinibe, a não utilização desses dados não altera o sentido dos resultados apontados pelo modelo. A mesma variabilidade pode impactar no monitoramento necessário por cada paciente. As estimativas apresentadas levam em consideração os principais e mais prováveis exames necessários pelos pacientes.

8 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Com o objetivo de compreender o impacto financeiro para o Ministério da Saúde decorrente da possível incorporação do cabozantinibe para o tratamento de pacientes com CCR metastático de risco intermediário ou alto, o demandante apresentou uma Análise de Impacto Orçamentário (AIO). A análise foi realizada na perspectiva do Sistema Único de Saúde em um horizonte temporal de 5 anos.

Os custos assumidos nesta análise foram os mesmos apresentados no Item 5 - Avaliação Econômica deste relatório, e abrangem os custos médicos diretos estimados pelo demandante: custo dos medicamentos, custo do monitoramento, custo do cuidado de suporte e custo do tratamento de eventos adversos. Para o cálculo do custo dos medicamentos, foi usada a posologia indicada em bula. A estrutura do modelo proposto pelo demandante está representada na Figura 14.

Figura 14 - Representação esquemática do modelo de análise de impacto orçamentário proposto pelo demandante.



A população considerada na análise incluiu apenas pacientes com carcinoma de células renais claras, em estágio avançado ou metastático, e classificação de risco intermediário a alto. O cálculo da população elegível ao tratamento partiu da projeção da população brasileira do IBGE. Foi utilizada, então, a incidência de câncer renal de 0,003% sobre a projeção populacional brasileira, e aplicadas sobre este valor as proporções estimadas de: (1) pacientes com CCR (90%); (2) CCR de células claras (70%); (3) pacientes com CCR avançado ou metastático (45%); (4) pacientes com risco alto a intermediário (41,9%) e (5) pacientes atendidos pelo SUS (77%) (nenhuma das informações utilizadas foi referenciada pelo demandante). Adicionalmente, assume-se a premissa de que todos os pacientes com as características definidas apresentam tumores irresssecáveis. Dessa forma, o demandante estimou uma população elegível ao tratamento com cabozantinibe de 583 no 1º ano, 597 no 2º, 591 no 3º, 594 no 4º e 597 no 5º ano (Figura 15). Não foram incluídos pacientes prevalentes nesta estimativa.

Figura 15 - Estimativa da população elegível ao tratamento com cabozantinibe, segundo cálculo do demandante.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Número de pacientes	583	587	591	594	597

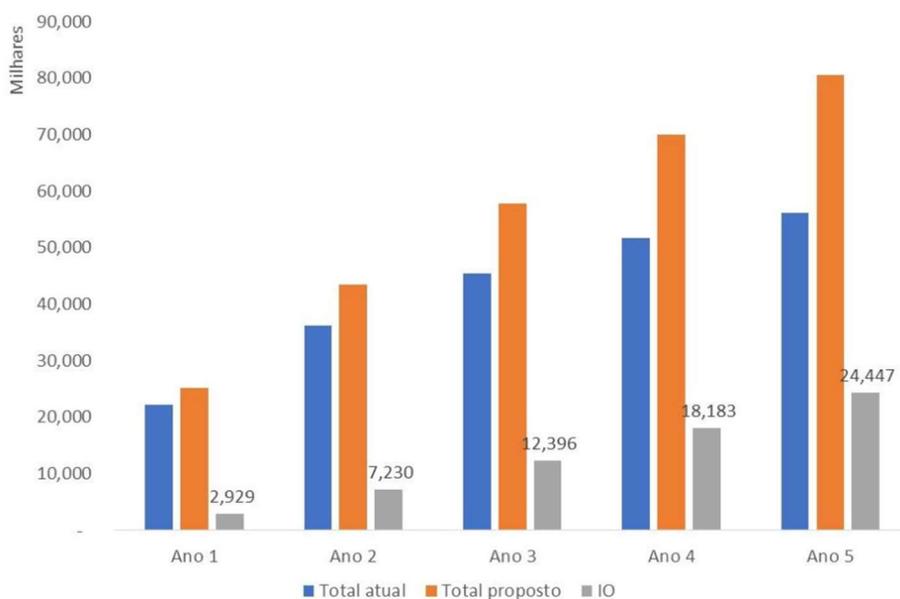
O *market share* foi estimado a partir da expectativa de difusão do cabozantinibe no mercado, assumindo uma taxa de 10% de aumento anual de uso do cabozantinibe, iniciando com 10% no primeiro ano e chegando a 50% no 5º ano. Este cenário foi comparado a uma estimativa de *market share* dos medicamentos atualmente incorporados para o tratamento desta condição (sunitinibe, pazopanibe e interferon) (Figura 16).

Figura 16 - Market share utilizado pelo demandante no caso base.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual					
Cabozantinibe	0%	0%	0%	0%	0%
Sunitinibe	55%	55%	55%	55%	55%
Pazopanibe	35%	35%	35%	35%	35%
Interferon	10%	10%	10%	10%	10%
Cenário proposto					
Cabozantinibe	10%	20%	30%	40%	50%
Sunitinibe	50%	45%	40%	35%	30%
Pazopanibe	30%	25%	20%	15%	10%
Interferon	10%	10%	10%	10%	10%

A partir dos pressupostos descritos, o demandante estima que a incorporação de cabozantinibe para tratamento de CCRm de risco intermediário a alto resultará em um custo incremental de R\$ 2,93 milhões no primeiro ano e podendo chegar a R\$ 24,45 milhões no quinto ano. Entretanto, os valores totais do impacto orçamentário de ambos os cenários - atual e após a incorporação do cabozantinibe - não foram descritos (Figura 17).

Figura 17 - Estimativa do custo incremental decorrente da incorporação de cabozantinibe no SUS.



8.1 Análise crítica do impacto orçamentário

Diversas limitações foram encontradas na AIO proposta pelo demandante, e serão pontuadas ao longo do presente item. A fim de melhor estimar o impacto financeiro decorrente da incorporação do cabozantinibe, apresentamos um novo modelo de impacto orçamentário. A nova análise foi realizada mantendo a população pretendida pelo demandante, a saber, pacientes com CCR metastático de risco intermediário/alto, na perspectiva do Sistema Único de Saúde e em um horizonte temporal de cinco anos.

Muito embora o demandante considere todos os custos médicos diretos no cálculo do impacto orçamentário, definimos em nosso modelo usar apenas os custos de aquisição dos medicamentos, com o objetivo de compreender o custo incremental atribuível exclusivamente à incorporação do cabozantinibe. Nesse cálculo, utilizamos a posologia indicada em bula para cada medicamento (Quadro 16). Foram considerados ciclos de seis semanas de tratamento, em função da posologia do sunitinibe, que prevê a administração de 50 mg/dia do medicamento durante quatro semanas, seguidas de duas semanas de pausa. Para o cabozantinibe e pazopanibe, as bulas recomendam a administração de 60 mg/dia e 800 mg/dia, respectivamente, sem pausa. Considerando que um ano tem 52 semanas, prevemos 8,7 ciclos por ano. Conforme exposto anteriormente, consideramos mais realista e adequado considerar como comparadores apenas os antiangiogênicos recomendados no SUS atualmente para tratar o CCR avançado de risco intermediário ou alto, não incluindo a alfainterferona na análise.

Quadro 16 - Custo dos ciclos de tratamento, segundo posologia prevista nas bulas.

Custo dos medicamentos				
Medicamento	Custo por dia*	Nº de comprimidos por ciclo ¹	Custo do ciclo ¹	Preço anual do tratamento ²
Cabozantinibe (60 mg)	R\$ 400,00	42	R\$ 16.800,00	R\$ 146.160,00
Sunitinibe (50 mg)	R\$ 298,44	28	R\$ 8.356,32	R\$ 72.699,98
Pazopanibe (800 mg)	R\$ 207,52	42	R\$ 8.715,84	R\$ 75.827,81

* Custos considerados pelo demandante, conforme quadro 04.

¹ Considerado ciclos de seis semanas, a fim de contemplar a posologia do sunitinibe.

² Custo anual do tratamento equivalente à administração de 8,7 ciclos dos medicamentos/ano.

Para o cálculo da população elegível, foram propostos dois cenários, com a população mínima e máxima estimada de acordo com os dados encontrados na literatura. Para estimar os pacientes elegíveis, o demandante utilizou apenas a incidência do câncer renal, assumida por ele como 0,003% da população brasileira, aplicada sobre a projeção do IBGE (IBGE, 2013). Entretanto, consideramos ser adequado estimar a população prevalente e, a partir dela, adicionar os incidentes ano a ano. Para isso, consideramos a prevalência de câncer renal entre 2,0 e 3,4% de todos os cânceres (PANTUCK et al, 2001, FERLAY et al, 2018). A estimativa da população com câncer no Brasil foi obtida a partir de dados do *Global Cancer Observatory*, da Organização Mundial de Saúde (OMS), publicados em 2018. Os dados foram estratificados por local (Brasil) e tipo de câncer (renal), e então foi realizada a projeção dos indivíduos com câncer de 2018 a 2020, usando a incidência e mortalidade por câncer no Brasil (FERLAY et al, 2018) (Quadro 17).

Quadro 17 - Dados utilizados para estimar a população com câncer renal no Brasil, em 2020.

	Ano base (2020)
População IBGE (projeção 2010-2060)	211.755.692
População com câncer no Brasil (Ferlay 2018)	901.236
Prevalência mínima de câncer renal (Pantuck 2001)	2,0%
Prevalência máxima de câncer renal (Ferlay 2018)	3,4%

A partir da estimativa da população com câncer renal no Brasil, os seguintes parâmetros foram aplicados no nosso modelo: incidência de CCR (FERLAY et al, 2018), proporção de indivíduos com câncer renal que tem CCR (MCLAUGHLIN et al, 2006; GUPTA et al, 2008), proporção de CCR de células claras (MEIRELLES, 2019; MUGLIA, 2015; WÜNCH-FILHO, 2002), proporção de indivíduos com CCR avançado (NARDI, 2010; ORNELLAS, 2012), proporção de indivíduos com risco intermediário e alto (HENG, 2011; KO, 2015) (Quadro 18). Ademais, adotamos uma conduta conservadora e consideramos que todos os pacientes com essas características tenham tumores irrissecáveis e possam estar em primeira linha de tratamento sistêmico. Ressaltamos que esses pressupostos são possíveis limitações do nosso modelo, e eventualmente podem superestimar a população elegível.

Quadro 18 - Dados utilizados para estimar a população com CCR de células claras avançado com risco intermediário/alto.

Dados para cálculo da população elegível		
Variável	Mínimo	Máximo
Prevalência de câncer renal	0,020	0,034
Incidência de Carcinoma de Células Renais (CCR)	0,000043	0,000043
Proporção de CCR entre todos os tipos de câncer renal	0,850	0,950
Proporção de CCR de células claras	0,700	0,800
Proporção de CCR avançado	0,264	0,356
Proporção de indivíduos com risco intermediário	0,502	0,562
Proporção de indivíduos com risco alto	0,226	0,287

Ao longo do horizonte temporal, além de aplicarmos a incidência de novos casos ano a ano, também consideramos a saída de pacientes em cada ano. Para tanto, utilizamos os dados de sobrevida global do ECR Motzer et al (2013) para o pazopanibe e do Choueiri et al (2018) para sunitinibe e cabozantinibe (Quadro 19). Cabe salientar que no estudo de Choueiri et al (2018) os autores não deixam claro as premissas usadas para estimar a sobrevivência dos pacientes e, pelos dados disponíveis, assumimos que a curva apresentada no estudo se refere ao desfecho composto 'morte + descontinuação do tratamento'. Ressaltamos aqui, ainda, uma importante limitação do modelo, já relatada no Item 5 deste relatório: não há dados estratificados por risco para o desfecho de sobrevida global do pazopanibe. Dessa forma, os valores utilizados para o pazopanibe nessa análise podem não representar a realidade, uma vez que a presença de pacientes com baixo risco na amostra pode ter resultado em maior sobrevida neste grupo. Ademais, como não há evidência de sobrevivência para o quinto ano, apenas replicamos a taxa do ano anterior.

Quadro 19 - Taxa de sobrevivência anual dos pacientes com CCRm.

Sobrevivência cabozantinibe				
Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
0,73	0,71	0,20	0,25	0,25
Sobrevivência sunitinibe				
Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5

0,64	0,58	0,21	0	0
Sobrevivência pazopanibe ²				
Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
0,69	0,58	0,13	0,11	0,11

Adicionalmente, para definir o *market share*, utilizamos o estudo de mundo real realizado pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) (MEIRELLES et al, 2019), no qual 64% dos pacientes estava em uso do sunitinibe e 36% em uso do pazopanibe. A partir dessas proporções no ano base, projetamos a difusão gradual do cabozantinibe a partir de sua incorporação, com conseqüente redução do uso das demais alternativas, até atingir uma distribuição equilibrada dos três medicamentos em torno de 30% (Quadro 20). Muito embora o demandante estime 50% de uso de cabozantinibe no quinto ano, acreditamos ser um valor superestimado, dado que é uma tecnologia mais cara, com perfil de eficácia e segurança similar às alternativas disponíveis, mas cujo corpo de evidências é insuficiente para suportar a indicação clínica.

Quadro 20 - Projeção de *market share* do cabozantinibe, frente às demais alternativas disponíveis no SUS.

	MARKET SHARE					
	Ano base (2020)	2021	2022	2023	2024	2025
Cabozantinibe	0	0,05	0,10	0,18	0,25	0,35
Sunitinibe	0,64	0,60	0,56	0,50	0,45	0,35
Pazopanibe	0,36	0,35	0,34	0,32	0,30	0,30

Dessa forma, a partir das premissas descritas previamente, estimou-se a população mínima e máxima elegível ao tratamento (Quadros 21 e 22).

Quadro 21 - Estimativa da população mínima elegível ao tratamento.

Cenário atual (mínimo)					
Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025
Sunitinibe	411	432	397	386	388
Pazopanibe	238	251	224	221	222
Cenário pós incorporação do cabozantinibe (mínimo)					
Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025
Cabozantinibe	14	39	80	126	185
Sunitinibe	399	401	337	294	251
Pazopanibe	236	245	209	195	190

² Dados não estratificados por risco, abrangendo pacientes com CCRm avançado de risco baixo, intermediário e alto. Isso pode ter resultado em uma sobrevida global maior do que a real para o grupo de risco intermediário/alto.

Quadro 22 - Estimativa da população máxima elegível ao tratamento.

Cenário atual (máximo)					
Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025
Sunitinibe	841	878	664	775	780
Pazopanibe	847	578	477	447	446
Cenário pós incorporação do cabozantinibe (mínimo)					
Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025
Cabozantinibe	28	78	161	254	371
Sunitinibe	1,122	992	716	592	504
Pazopanibe	667	604	434	394	381

Apresentamos primeiramente a estimativa de IO utilizando a prevalência mínima de pacientes com CCRm com risco alto/intermediário. O custo atual do tratamento, considerando que todos os pacientes utilizam uma das alternativas disponíveis no SUS (sunitinibe ou pazopanibe) foi estimado em R\$ 47,90 milhões em 2021, chegando a R\$ 234,02 milhões acumulados em cinco anos (Quadro 22). Já no cenário pós-incorporação do cabozantinibe, a estimativa de custo para 2021 é de R\$ 48,96 milhões, podendo chegar a R\$ 268,69 milhões acumulados em cinco anos. Dessa forma, o impacto orçamentário considerando a prevalência mínima varia entre R\$ 1,05 milhão no primeiro ano após a incorporação e R\$ 14,58 milhões no quinto ano, atingindo um custo incremental acumulado de R\$ 34,68 milhões em cinco anos (Quadro 23).

Quadro 23 - Estimativa de impacto orçamentário considerando a prevalência mínima da população elegível.

Cenário atual (mínimo)						
Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025	Total acumulado
Sunitinibe	R\$ 29.847.041,41	R\$ 31.418.664,16	R\$ 28.857.989,97	R\$ 28.042.721,20	R\$ 28.222.382,49	R\$ 146.388.799,24
Pazopanibe	R\$ 18.056.776,72	R\$ 19.034.861,29	R\$ 16.948.053,79	R\$ 16.757.553,22	R\$ 16.831.487,25	R\$ 87.628.732,28
Total	R\$ 47.903.818,13	R\$ 50.453.525,45	R\$ 45.806.043,76	R\$ 44.800.274,42	R\$ 45.053.869,75	R\$ 234.017.531,52
Cenário alternativo pós incorporação do cabozantinibe (mínimo)						
Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025	Total acumulado
Cabozantinibe	R\$ 2.069.711,43	R\$ 5.688.276,83	R\$ 11.689.331,75	R\$ 18.479.919,94	R\$ 27.024.375,43	R\$ 64.951.615,38
Sunitinibe	R\$ 28.980.223,96	R\$ 29.161.531,15	R\$ 24.480.255,43	R\$ 21.408.491,66	R\$ 18.230.141,95	R\$ 122.260.644,16
Pazopanibe	R\$ 17.908.596,97	R\$ 18.567.113,64	R\$ 15.833.094,67	R\$ 14.802.221,50	R\$ 14.375.013,11	R\$ 81.486.039,89
Total	R\$ 48.958.532,36	R\$ 53.416.921,62	R\$ 52.002.681,85	R\$ 54.690.633,10	R\$ 59.629.530,50	R\$ 268.698.299,43
Diferença	R\$ 1.054.714,23	R\$ 2.963.396,17	R\$ 6.196.638,09	R\$ 9.890.358,68	R\$ 14.575.660,75	R\$ 34.680.767,91

Similarmente, calculamos o IO para a população considerando a prevalência máxima de indivíduos elegíveis ao tratamento. Para o cenário atual, assumindo o uso exclusivo de sunitinibe ou pazopanibe, estima-se um custo de R\$ 125,36 milhões em 2021, chegando a R\$ 501,74 milhões acumulados em cinco anos. Considerando o segundo cenário, após a incorporação de cabozantinibe, é estimado um custo de R\$ 136,34 milhões no ano de 2021, podendo atingir um total de R\$ 603,85 milhões em cinco anos. A estimativa de custo incremental decorrente da incorporação do cabozantinibe varia entre R\$ 10,97 e R\$28,22 milhões no primeiro e quinto anos após a incorporação, respectivamente. Estima-se que o impacto orçamentário total em cinco anos, considerando o maior valor de prevalência, pode chegar a R\$ 102,11 milhões (Quadro 24).

Quadro 24 - Estimativa de impacto orçamentário considerando a prevalência máxima da população elegível.

Cenário atual máximo						
Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025	Total acumulado
Sunitinibe	R\$ 63.793.617,72	R\$ 66.557.247,10	R\$ 50.333.199,21	R\$ 58.753.451,52	R\$ 59.129.867,24	R\$ 298.567.382,79
Pazopanibe	R\$ 61.567.298,08	R\$ 42.013.135,30	R\$ 34.659.736,51	R\$ 32.494.923,66	R\$ 32.439.537,39	R\$ 203.174.630,95
Total	R\$ 125.360.915,80	R\$ 108.570.382,40	R\$ 84.992.935,72	R\$ 91.248.375,18	R\$ 91.569.404,63	R\$ 501.742.013,73
Cenário alternativo máximo						
Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025	Total acumulado
Cabozantinibe	R\$ 4.157.466,97	R\$ 11.426.145,04	R\$ 23.480.573,11	R\$ 37.120.951,00	R\$ 54.284.354,03	R\$ 130.469.490,16
Sunitinibe	R\$ 81.591.713,05	R\$ 72.136.891,68	R\$ 52.021.448,72	R\$ 43.003.626,25	R\$ 36.619.217,43	R\$ 285.372.897,13
Pazopanibe	R\$ 50.585.870,90	R\$ 45.771.375,68	R\$ 32.906.011,02	R\$ 29.854.687,79	R\$ 28.888.681,68	R\$ 188.006.627,06
Total	R\$ 136.335.050,91	R\$ 129.334.412,40	R\$ 108.408.032,85	R\$ 109.979.265,04	R\$ 119.792.253,14	R\$ 603.849.014,34
Diferença	R\$ 10.974.135,11	R\$ 20.764.030,00	R\$ 23.415.097,13	R\$ 18.730.889,86	R\$ 28.222.848,51	R\$ 102.107.000,61

Adicionalmente, conforme discutido no item 5.1.1 deste relatório, os valores utilizados para o sunitinibe e pazopanibe não refletem os preços praticados na realidade. Por esse motivo, apresentamos uma análise de sensibilidade, aplicando os valores dos medicamentos atualmente praticados para compras públicas, extraídos do Banco de Preços em Saúde (Quadro 25).

Quadro 25 - Custos dos medicamentos conforme banco de preço, utilizados na análise de sensibilidade do impacto orçamentário.

Custo dos medicamentos				
Medicamento	Custo por dia	Nº de comprimidos por ciclo ¹	Custo do ciclo ¹	Custo anual do tratamento ²
Cabozantinibe (60 mg)	R\$400,00	42	R\$16.800,00	R\$146.160,00
Sunitinibe (50 mg)	R\$577,79	28	R\$16.178,12	R\$140.749,64

Pazopanibe (800 mg)	R\$254,04	42	R\$10.669,68	R\$92.826,22
---------------------	-----------	----	--------------	--------------

¹ Considerados ciclos de seis semanas, a fim de contemplar a posologia do sunitinibe.

² Custo anual do tratamento equivalente à administração de 8,7 ciclos dos medicamentos/ano.

Aplicando os novos valores para o custo dos medicamentos, obtemos o resultado apresentado nos quadros 25 e 26. Muito embora o custo unitário do sunitinibe seja superior ao do cabozantinibe, o custo anual do segundo continua sendo maior que o do primeiro. Isso se deve à posologia dos medicamentos, dado que o sunitinibe demanda 28 comprimidos por ciclo e o cabozantinibe demanda 42 comprimidos. Dessa forma, no cenário de prevalência mínima, estima-se que o IO decorrente da incorporação de cabozantinibe esteja entre R\$ 210,1 mil em 2021 e R\$ 4,7 milhões em 2025, podendo chegar a R\$ 10,7 milhões em cinco anos (Quadro 26). No cenário de prevalência máxima, o custo incremental estimado é de R\$ 27,0 milhões no primeiro ano após a incorporação, atingindo a marca de R\$ 99,5 milhões acumulados em cinco anos (Quadro 27).

Quadro 26 - Análise de sensibilidade do impacto orçamentário, considerando custo real dos medicamentos, para a prevalência mínima de pacientes elegíveis.

Cenário atual mínimo						
Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025	Total acumulado
Sunitinibe	R\$ 57.784.891,46	R\$ 60.827.606,78	R\$ 55.870.054,09	R\$ 54.291.665,91	R\$ 54.639.496,31	R\$ 283.413.714,55
Pazopanibe	R\$ 22.104.584,80	R\$ 23.301.927,69	R\$ 20.747.318,19	R\$ 20.514.112,90	R\$ 20.604.620,80	R\$ 107.272.564,38
Total	R\$ 79.889.476,26	R\$ 84.129.534,47	R\$ 76.617.372,28	R\$ 74.805.778,81	R\$ 75.244.117,11	R\$ 390.686.278,93
Cenário alternativo mínimo						
Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025	Total acumulado
Cabozantinibe	R\$ 2.069.711,43	R\$ 5.688.276,83	R\$ 11.689.331,75	R\$ 18.479.919,94	R\$ 27.024.375,43	R\$ 64.951.615,38
Sunitinibe	R\$ 56.106.703,27	R\$ 56.457.720,18	R\$ 47.394.610,53	R\$ 41.447.570,96	R\$ 35.294.177,38	R\$ 236.700.782,32
Pazopanibe	R\$ 21.923.187,42	R\$ 22.729.324,52	R\$ 19.382.417,42	R\$ 18.120.452,25	R\$ 17.597.476,07	R\$ 99.752.857,69
Total	R\$ 80.099.602,12	R\$ 84.875.321,53	R\$ 78.466.359,70	R\$ 78.047.943,15	R\$ 79.916.028,89	R\$ 401.405.255,40
Diferença	R\$ 210.125,87	R\$ 745.787,07	R\$ 1.848.987,42	R\$ 3.242.164,34	R\$ 4.671.911,77	R\$ 10.718.976,47

Quadro 27 - Análise de sensibilidade do impacto orçamentário, considerando custo real dos medicamentos, para a prevalência máxima de pacientes elegíveis.

Cenário atual máximo						
Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025	Total acumulado
Sunitinibe	R\$ 118.412.083,68	R\$ 123.541.861,95	R\$ 93.427.198,68	R\$ 109.056.655,93	R\$ 109.755.349,17	R\$ 554.193.149,41

Pazopanibe	R\$ 78.611.566,47	R\$ 53.644.036,38	R\$ 44.254.925,35	R\$ 41.490.806,50	R\$ 41.420.087,11	R\$ 259.421.421,82
Total	R\$ 197.023.650,15	R\$ 177.185.898,33	R\$ 137.682.124,03	R\$ 150.547.462,44	R\$ 151.175.436,29	R\$ 813.614.571,24
Cenário alternativo máximo						
Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025	Total acumulado
Cabozantinibe	R\$ 4.157.466,97	R\$ 11.426.145,04	R\$ 23.480.573,11	R\$ 37.120.951,00	R\$ 54.284.354,03	R\$ 130.469.490,16
Sunitinibe	R\$ 157.964.342,84	R\$ 139.659.485,77	R\$ 100.715.301,27	R\$ 83.256.489,00	R\$ 70.896.055,49	R\$ 552.491.674,38
Pazopanibe	R\$ 61.925.762,84	R\$ 56.031.996,77	R\$ 40.282.588,75	R\$ 36.547.246,94	R\$ 35.364.690,15	R\$ 230.152.285,46
Total	R\$ 224.047.572,64	R\$ 207.117.627,59	R\$ 164.478.463,14	R\$ 156.924.686,95	R\$ 160.545.099,68	R\$ 913.113.450,00
Diferença	R\$ 27.023.922,49	R\$ 29.931.729,26	R\$ 26.796.339,11	R\$ 6.377.224,51	R\$ 9.369.663,39	R\$ 99.498.878,76

9 AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O uso do cabozantinibe já foi avaliado por diversas agências de avaliação de tecnologias em saúde. O instituto britânico NICE (do inglês, *National Institute for Health and Care Excellence*) recomendou, após análise das evidências científicas disponíveis, o uso do medicamento em pacientes com carcinoma de células renais de risco intermediário ou alto, tanto em pacientes com falha a alguma outra terapia inibidora da tirosina quinase quanto naqueles virgens de tratamento. Contudo, essa recomendação foi condicionada a um desconto no valor do medicamento, estabelecido em um acordo comercial entre as partes envolvidas (NICE, 2017; 2018).

A CADTH (do inglês *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) gerou uma recomendação favorável à utilização do cabozantinibe em pacientes com CCR de risco intermediário ou alto, e que tenham apresentado falha a alguma terapia TKI. A exemplo da recomendação anterior, esta também foi condicionada à aplicação de descontos no valor do cabozantinibe (CADTH, 2019).

O PBS (do inglês, *Pharmaceutical Benefits Scheme*) recomendou o uso do cabozantinibe somente em pacientes que falharam a algum outro tratamento com TKI. O órgão entendeu que o cabozantinibe não possui boa relação de custo-efetividade em pacientes que ainda não utilizaram outras terapias como inibidores da tirosina quinase (PBAC, 2017). Assim como o PBS, o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) recomendou o uso do medicamento somente em pacientes que falharam a alguma outra terapia TKI (SMC, 2017).

10 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para a primeira linha de tratamento de pacientes adultos com câncer de células renais avançado e risco intermediário/alto.

Utilizaram-se os termos “advanced renal cell carcinoma” e “renal cell carcinoma”, no ClinicalTrials e a seguinte estratégia de busca no Cortellis™: Current Development Status (Indication (Renal cell carcinoma) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas. Os medicamentos sunitinibe, pazopanibe, bevacizumabe, alfainterferona, interleucina-2, tensirolimo, contemplados na DDT de CCR, foram excluídos. Da mesma forma, o cabozantinibe não foi considerado nessa análise por ser objeto desse relatório de recomendação.

Os dados de situação regulatória foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Dessa forma, foram detectados **três** medicamentos potenciais para a indicação terapêutica em questão: o belzutifan, o savolitinibe e o tivozanibe, sendo que o belzutifan e o savolitinibe possuem mecanismos de ação diferentes do cabozantinibe (Quadro 28).

Quadro 28 - Medicamentos potenciais para a primeira linha de tratamento do câncer de células renais avançado e risco intermediário/alto.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para CCR
Belzutifan	Inibidor do fator induzível por hipóxia-2 α (HIF-2A)	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Savolitinibe	Inibidor c-Met	Oral	Fase 3 ^b	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Tivozanibe	Inibidor de tirosina quinase de fator de crescimento endotelial vascular	Oral	Fase 3 ^b	Anvisa e FDA Sem registro EMA Registrado (2017)

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 15/07/2020.**

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*.

^aRecrutando; ^bAtivo, não recrutando.

O belzutifan (MK-6482-005) é um inibidor do fator induzível por hipóxia 2- α , que está sendo desenvolvido para uso oral em pacientes com carcinoma renal de células claras avançado ou metastático irrissecável. A previsão para conclusão do estudo (NCT04195750) é 2025 (ClinicalTrials, 2020a).

O savolitinibe está sendo testado em pacientes com carcinoma de células renais papilar localmente avançado ou metastático irresssecável, comprovadamente relacionado ao proto-oncogene Met. O estudo (NCT03091192) tem previsão para ser concluído no final do ano de 2020 e utiliza como comparador ativo o sunitinibe (ClinicalTrials, 2020b).

O tivozanibe (Fotivda®) foi registrado na EMA em 2017 para a primeira linha de tratamento de pacientes adultos com CCR avançado e para pacientes adultos virgens de tratamento com agentes anti-VEGFR e inibidores mTOR, após progressão da doença pós tratamento com citocina no CCR avançado (EMA, 2020).

É importante informar que o pedido de patente do medicamento cabozantinibe foi depositado no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) em 18/07/2011 e ainda está sendo avaliado (BR 1120130009802).

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer renal representa aproximadamente 3% dos cânceres em adultos, com o Carcinoma de Células Renais (CCR) representando o tipo mais comum de câncer renal. Estima-se que a sobrevida dos pacientes com CCR metastático (CCRm), a partir do estágio III, seja de 59% em cinco anos; sendo que para o estágio IV da doença a sobrevivência é de apenas 20% (SACHDEVA et al, 2019). O prognóstico de pacientes com CCRm é avaliado de acordo com uma estratificação de risco, que os classifica como risco baixo, intermediário ou alto. Quanto maior o risco, pior o prognóstico.

A abordagem terapêutica do CCR é definida pelo estadiamento e classificação de risco da doença. A literatura relata que o CCRm irresssecável é um dos tumores sólidos mais resistentes à quimioterapia, com baixa taxa de resposta ao tratamento. No âmbito do SUS, os medicamentos recomendados para tratar o CCRm em pacientes de risco intermediário ou alto são o sunitinibe e o pazopanibe. O cabozantinibe é uma molécula inibidora da tirosina quinase (TKI), também indicado para o tratamento do CCRm, inclusive para pacientes classificados como risco intermediário ou alto.

O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante no que diz respeito à eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do cabozantinibe como primeira linha de tratamento do CCRm em pacientes com risco intermediário/alto.

Com relação à análise das evidências clínicas, após busca sistemática na literatura, foram incluídos sete estudos, dentre os quais cinco RS com meta-análise em rede, um ECR fase II e seu estudo de extensão. Todas as RS incluíram apenas o mesmo ECR como fonte de dados sobre o cabozantinibe (CHOUEIRI et al, 2017). É válido pontuar que este estudo apresentou limitações importantes e, por ser a única evidência utilizada nas RS, pode ter representado uma potencial fonte de heterogeneidade e incerteza nas meta-análises.

Os principais desfechos avaliados foram a SG, a SLP e eventos adversos. Com relação à eficácia, para o desfecho de SG não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre as tecnologias, tanto na análise global quanto nas análises por subgrupo. A SLP foi maior no grupo cabozantinibe, em comparação ao sunitinibe, para pacientes com risco intermediário ou alto. Entretanto, cabe ressaltar que na análise estratificada do ensaio clínico pivotal, apenas os pacientes

do grupo de risco intermediário usando cabozantinibe apresentaram maior SLP do que aqueles usando sunitinibe; uma vez que não foi identificada diferença entre as intervenções no grupo de risco alto. Uma RS com meta-análise em rede demonstrou superioridade do cabozantinibe em comparação ao sunitinibe e interferona para a SLP. O pazopanibe não foi incluído em nenhuma meta-análise avaliando o grupo de risco intermediário/alto.

Quanto à segurança, na avaliação de eventos adversos graves, a maioria dos estudos demonstrou não haver diferença entre as intervenções para a população geral com CCRm. Não foram apresentadas meta-análises com o subgrupo de pacientes de risco intermediário/alto para esse desfecho. Ressalta-se, entretanto, que por apresentarem perfis de toxicidade relativamente semelhantes e qualidade de vida comparável, o esquema do sunitinibe possa ser favorecido, pois inclui um intervalo de duas semanas fora da terapia (CHOUEIRI et al, 2017).

Com relação aos aspectos econômicos, na avaliação de custo-efetividade, considerando um horizonte temporal de 36 meses, estima-se uma RCEI de R\$ 21.618,10 por MVG utilizando os preços propostos pelo demandante, e de R\$ 15.365,32 por MVG aplicando o preço real do sunitinibe em compras públicas. A análise de impacto orçamentário, considerando os preços apresentados pelo demandante para o sunitinibe e pazopanibe, estimou um custo incremental acumulado em cinco anos variando entre R\$ 34,7 milhões e 102,1 milhões, a depender da prevalência de pacientes com CCRm de risco alto/intermediário. No entanto, quando aplicado o custo real praticado em compras públicas para o sunitinibe e pazopanibe, estima-se que o impacto orçamentário decorrente da incorporação do cabozantinibe varie entre R\$ 10,7 milhões e R\$ 99,49 milhões em cinco anos, a depender das prevalências aplicadas.

Destaca-se também que a maioria das agências internacionais recomendaram o cabozantinibe após falha terapêutica a algum outro TKI. Apenas o NICE recomendou o cabozantinibe para pacientes com CCR de risco médio ou alto, em primeira linha de tratamento ou em linhas posteriores. Contudo, essa recomendação foi condicionada a um desconto no valor do medicamento, estabelecido em um acordo comercial entre as partes envolvidas.

12 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 89ª Reunião Ordinária, no dia 05 de agosto de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de cabozantinibe para tratamento de primeira linha de pacientes adultos com Câncer de Células Renais avançado e risco intermediário a alto. Os membros da Conitec consideraram a ausência de evidências acerca de benefícios adicionais quanto à sobrevida nos pacientes que utilizaram cabozantinibe, quando comparado às demais terapias disponíveis no SUS. Além disso, verificou-se que as evidências disponíveis apresentam importantes incertezas, especialmente por conta dos dados de cabozantinibe serem provenientes de um único ensaio clínico de fase II.

13 CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 44 foi realizada entre os dias 24/08/2020 e 14/09/2020. Foram recebidas 29 contribuições, sendo 19 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 10 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da Conitec, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

13.1 Contribuições técnico-científicas

Das 19 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 10 não foram avaliadas por tratarem-se de duplicações de outras contribuições ou por não conter informação (em branco).

13.1.1 Perfil dos participantes

A maioria das contribuições técnico-científicas foi de pessoas físicas (90%), predominando profissionais de saúde (79%) (Tabela 3).

Tabela 3 - Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 44 de acordo com a origem.

	Característica	Número absoluto (%)
<i>Pessoa física</i>	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1 (5)
	Profissional de saúde	15 (79)

	Interessado no tema	1 (5)
Pessoa jurídica	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (5)
	Grupos/associação/organização de pacientes	1 (5)

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta pública, 8 pacientes eram do sexo feminino e 9 do sexo masculino, predominantemente na faixa etária de 40 a 59 anos (65%) e da região Sudeste (89%). Todos os participantes declararam cor da pele branca (100%) (Tabela 4).

Tabela 4 - Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 36 por meio do formulário técnico científico.

Característica		Número absoluto (%)
Sexo	Feminino	8 (47)
	Masculino	9 (53)
Faixa etária	25 a 39 anos	6 (35)
	40 a 59 anos	11 (65)
Regiões brasileiras	Nordeste	1 (5)
	Sudeste	17 (89)
	Centro-oeste	1 (5)

13.1.2 Evidência Clínica

Apenas uma contribuição alusiva às evidências clínicas sobre cabozantinibe foi identificada, sendo esta contrária à recomendação inicial da Conitec. A contribuição faz referência ao ECR CABOSUN, incluído neste relatório e pode ser representada pelo trecho a seguir:

“A droga apresenta superior eficácia comparada ao sunitinibe e com um melhor perfil de toxicidade hematológica de acordo com o estudo CABOSUN [...]”

13.1.3 Avaliação Econômica

Apenas uma contribuição alusiva à avaliação econômica foi identificada, sendo esta contrária à recomendação inicial da Conitec. Não foram referenciadas evidências corroborando a contribuição, que pode ser vista a seguir:

“Tratamento mais barato que imunoterapia”

13.1.4 Análise de Impacto Orçamentário

Não foram enviadas contribuições a respeito da análise de impacto orçamentário.

13.1.5 Avaliação geral da recomendação preliminar da Conitec

Das 19 contribuições sobre a recomendação preliminar da Conitec, todas contrárias, apenas nove foram consideradas por descreverem os motivos pela concordância ou discordância em relação à recomendação preliminar da

Conitec. Essas contribuições se justificavam na superioridade do cabozantinibe com relação ao sunitinibe e aos demais inibidores da tirosina-quinase para tratamento em primeira linha, e podem ser representadas pelo comentário a seguir:

“Cabozantinibe aumentou taxa de resposta e aobrevida livre de progressão quando comparado ao Sunitinib em primeira linha de tratamento, configurando-se numa sólida opção neste cenário.”

13.1.6 Outras contribuições técnico-científicas – pessoas jurídicas

- Empresa fabricante da tecnologia avaliada Beaufour Ipsen Ltda

Contribuições relacionadas às evidências clínicas:

Na seção relacionada às evidências clínicas a respeito do cabozantinibe, a empresa descreveu as evidências do estudo CABOSUN, cujo resultado já está descrito neste relatório. A empresa mencionou que o relatório da Conitec não considerou o pazopanibe como comparador, devido à ausência de evidências. Todavia, o pazopanibe foi incluído na descrição das evidências clínicas, conforme os resultados dos estudos de meta-análises em rede.

O documento citou o estudo METEOR, que comparou o everolimo e o cabozantinibe, em pacientes que realizaram tratamento prévio com algum inibidor da tirosina-quinase, e relata os resultados publicados, que sugerem superioridade do cabozantinibe neste contexto. Entretanto, o presente relatório avalia a indicação do cabozantinibe para primeira linha de tratamento dos pacientes com CCR avançado ou metastático, e por esse motivo, o estudo METEOR não está adequado à pergunta de pesquisa deste relatório.

A empresa apresentou dados da Base de Quimioterapia do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS), para tratamentos quimioterápicos realizados em pacientes com CCRm, durante os anos de 2015 a 2020, e descreveram as linhas terapêuticas dispensadas aos pacientes. Na análise, foram encontrados 20.378 registros de APACs com descrição do regime quimioterápico. Com os dados apresentados, a empresa concluiu que não há linhas de tratamento bem definidas para o tratamento desta condição, e que existem poucas opções de tratamento que são utilizados como primeira e segunda linha para pacientes com CCRm.

Contribuições sobre a avaliação econômica

Com relação à avaliação econômica, a empresa pontuou limitações, bem como apresentou um panorama dos gastos atuais no tratamento do CCRm, e afirmou ainda que o valor da APAC para tratamento quimioterápico cobre menos de 10% do real valor dos medicamentos incorporados (pazopanibe, e sunitinibe).

Um dos aspectos questionados referiu-se à escolha do horizonte temporal na análise econômica. A análise deste relatório foi realizada como forma de minimizar as incertezas, por isso o horizonte temporal foi definido considerando os dados disponíveis do estudo CABOSUN e a sobrevida do paciente diagnosticado com CCR avançado ou metastático. Já a incerteza gerada com relação ao pressuposto do modelo de que o paciente que sofre progressão não recebe outra opção terapêutica, também pode ser minimizada pela escolha de um horizonte temporal curto, e não de 20 anos.

A empresa apresentou uma nova análise econômica, utilizando uma adaptação do modelo com dados do tivozanibe, entretanto, não foram encontrados na literatura ou enviados pelo demandante estudos que corroborassem a utilização dos dados de qualidade de vida de pacientes tratados com tivozanibe para pacientes tratados com cabozantinibe. Os resultados desta nova análise podem ser vistos na tabela a seguir, mas a análise completa com os novos dados não foi submetida, e portanto, não pôde ser avaliada.

Figura 18 - Novo modelo econômico apresentado pelo demandante na ocasião da consulta pública.

Tecnologias	Custo total (R\$)	AV	QALY	Custo incremental	AV incremental	QALY incremental	RCEI (R\$/QALY)
Cabozantinib	R\$ 228.974	3,06	2,10	-	-	-	-
Sunitinib	R\$ 105.252	2,35	1,58	R\$ 123.722	0,71	0,52	R\$ 236.269
Pazopanib	R\$ 122.108	2,44	1,63	R\$ 106.866	0,62	0,47	R\$ 227.210
Interferon	R\$ 81.030	1,96	1,29	R\$ 147.944	1,10	0,81	R\$ 183.025

Outras questões abordadas pelo demandante incluíram: maior custo total do tratamento para pacientes que utilizam o cabozantinibe, que supostamente permaneceriam maior tempo no tratamento, com menor taxa de descontinuação. Uma maior sobrevida livre de progressão estaria impactando na qualidade de vida do paciente, o que justificaria um estudo de custo-utilidade. Entretanto, não há dados que permitam essa avaliação.

Por último, o demandante concluiu dizendo que há evidências de fase III do cabozantinibe para primeira linha, entretanto o estudo CABOSUN é um estudo de fase II.

Proposta de acordo comercial

A empresa submeteu uma proposta de acordo comercial, reduzindo o valor do comprimido para R\$ 366,67. Dessa forma, o custo do ciclo de seis semanas passa a ser de R\$ 15.400,14, o que representa um custo anual por tratamento de R\$ 133.981,22, considerando 8,7 ciclos do medicamento/ano. Utilizando os mesmos parâmetros descritos na seção de AIO deste relatório, os quadros 29 e 30 apresentam os resultados da AIO ajustados com o novo valor proposto para o medicamento, nos cenários de mínima e máxima prevalência da doença. Em um cenário de máxima prevalência, o impacto orçamentário total acumulado em 5 anos referente à incorporação do cabozantinibe seria de R\$ 91.235.630,34.

Quadro 29 - Estimativa de impacto orçamentário considerando a prevalência mínima da população elegível, com o custo proposto no acordo comercial apresentado pelo demandante.

Cenário pós incorporação do cabozantinibe (mínimo)						
Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025	Total acumulado
Cabozantinibe	R\$ 1.897.252,727	R\$ 5.214.301,166	R\$ 10.715.318,18	R\$ 16.940.080,61	R\$ 24.772.569,35	R\$ 59.539.522,03
Sunitinibe	R\$ 28.980.223,96	R\$ 29.161.531,15	R\$ 24.480.255,43	R\$ 21.408.491,66	R\$ 18.230.141,95	R\$ 122.260.644,16
Pazopanibe	R\$ 17.908.596,97	R\$ 18.567.113,64	R\$ 15.833.094,67	R\$ 14.802.221,50	R\$ 14.375.013,11	R\$ 81.486.039,89

Total	R\$ 48.786.073,66	R\$ 52.942.945,96	R\$ 51.028.668,29	R\$ 53.150.793,77	R\$ 57.377.724,41	R\$ 263.286.206,08
Diferença com o cenário atual	R\$ 882.255,52	R\$ 2.489.420,50	R\$ 5.222.624,53	R\$ 8.350.519,35	R\$ 12.323.854,67	R\$ 29.268.674,56

Quadro 30 - Estimativa de impacto orçamentário considerando a prevalência máxima da população elegível, com o custo proposto no acordo comercial apresentado pelo demandante.

Cenário pós-incorporação do cabozantinibe (máximo)						
Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025	Total acumulado
Cabozantinibe	R\$ 3.811.046,03	R\$ 10.474.061,51	R\$ 21.524.054,36	R\$ 34.027.847,76	R\$ 49.761.110,23	R\$ 119.598.119,89
Sunitinibe	R\$ 81.591.713,05	R\$ 72.136.891,68	R\$ 52.021.448,72	R\$ 43.003.626,25	R\$ 36.619.217,43	R\$ 285.372.897,13
Pazopanibe	R\$ 50.585.870,90	R\$ 45.771.375,68	R\$ 32.906.011,02	R\$ 29.854.687,79	R\$ 28.888.681,68	R\$ 188.006.627,06
Total	R\$135.988.629,98	R\$ 128.382.328,86	R\$ 106.451.514,10	R\$ 106.886.161,80	R\$ 115.269.009,34	R\$ 592.977.644,07
Diferença com o cenário atual	R\$ 10.627.714,18	R\$ 19.811.946,46	R\$ 21.458.578,37	R\$ 15.637.786,61	R\$ 23.699.604,71	R\$ 91.235.630,34

Adicionalmente, conforme discutido no item 5.1.1 deste relatório, os valores utilizados para o sunitinibe e pazopanibe não refletem os preços praticados na realidade. Por esse motivo, apresentamos uma análise de sensibilidade, aplicando os valores dos medicamentos atualmente praticados para compras públicas, extraídos do Banco de Preços em Saúde (Quadro 31).

Quadro 31 - Custos dos medicamentos conforme banco de preço, utilizados na análise de sensibilidade do impacto orçamentário, com o custo proposto no acordo comercial apresentado pelo demandante.

Custo dos medicamentos				
Medicamento	Custo por dia	Nº de comprimidos por ciclo ¹	Custo do ciclo ¹	Custo anual do tratamento ²
Cabozantinibe (60 mg)	R\$366,67	42	R\$15.400,14	R\$133.981,22
Sunitinibe (50 mg)	R\$577,79	28	R\$16.178,12	R\$140.749,64
Pazopanibe (800 mg)	R\$254,04	42	R\$10.669,68	R\$92.826,22

¹ Considerados ciclos de seis semanas, a fim de contemplar a posologia do sunitinibe.

² Custo anual do tratamento equivalente à administração de 8,7 ciclos dos medicamentos/ano.

Aplicando os novos valores para o custo dos medicamentos, obtemos o resultado apresentado nos quadros 32 e 33. Dessa forma, no cenário de prevalência mínima, estima-se que o IO decorrente da incorporação de cabozantinibe esteja entre R\$ 37,7 mil em 2021 e R\$ 2,4 milhões em 2025, podendo chegar a R\$ 5,3 milhões em cinco anos (Quadro 32). No cenário de prevalência máxima, o custo incremental estimado é de R\$ 26,7 milhões no primeiro ano após a incorporação, atingindo a marca de R\$ 9,49 milhões acumulados em cinco anos (Quadro 33).

Quadro 32 - Análise de sensibilidade do impacto orçamentário, considerando custo real dos medicamentos, para a prevalência mínima de pacientes elegíveis, com o custo proposto no acordo comercial apresentado pelo demandante.

Cenário pós-incorporação do cabozantinibe (mínimo)						
Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025	Total acumulado
Cabozantinibe	R\$ 1.897.252,73	R\$ 5.214.301,17	R\$ 10.715.318,18	R\$ 16.940.080,61	R\$ 24.772.569,35	R\$ 59.539.522,03
Sunitinibe	R\$ 56.106.703,27	R\$ 56.457.720,18	R\$ 47.394.610,53	R\$ 41.447.570,96	R\$ 35.294.177,38	R\$ 236.700.782,32
Pazopanibe	R\$ 21.923.187,42	R\$ 22.729.324,52	R\$ 19.382.417,42	R\$ 18.120.452,25	R\$ 17.597.476,07	R\$ 99.752.857,69
Total	R\$ 79.927.143,42	R\$ 84.401.345,87	R\$ 77.492.346,13	R\$ 76.508.103,82	R\$ 77.664.222,80	R\$ 395.993.162,04
Diferença com o cenário atual	R\$ 37.667,16	R\$ 271.811,40	R\$ 874.973,85	R\$ 1.702.325,01	R\$ 2.420.105,69	R\$ 5.306.883,12

Quadro 33 - Análise de sensibilidade do impacto orçamentário, considerando custo real dos medicamentos, para a prevalência máxima de pacientes elegíveis, com o custo proposto no acordo comercial apresentado pelo demandante.

Cenário pós-incorporação do cabozantinibe (máximo)						
Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025	Total acumulado
Cabozantinibe	R\$ 3.811.046,03	R\$ 10.474.061,51	R\$ 21.524.054,36	R\$ 34.027.847,76	R\$ 49.761.110,23	R\$ 119.598.119,89
Sunitinibe	R\$ 157.964.342,84	R\$ 139.659.485,77	R\$ 100.715.301,27	R\$ 83.256.489,00	R\$ 70.896.055,49	R\$ 552.491.674,38
Pazopanibe	R\$ 61.925.762,84	R\$ 56.031.996,77	R\$ 40.282.588,75	R\$ 36.547.246,94	R\$ 35.364.690,15	R\$ 230.152.285,46
Total	R\$ 223.701.151,71	R\$ 206.165.544,05	R\$ 162.521.944,38	R\$ 153.831.583,71	R\$ 156.021.855,88	R\$ 902.242.079,73
Diferença com o cenário atual	R\$ 26.677.501,55	R\$ 28.979.645,72	R\$ 24.839.820,35	R\$ 3.284.121,27	R\$ 4.846.419,59	R\$ 88.627.508,49

O modelo de custo-efetividade apresentado na seção de Avaliação Econômica deste relatório também foi modificado afim de ajustar o preço do medicamento conforme sugerido na proposta comercial do demandante, e os resultados podem ser vistos no Quadro 34. Com o novo valor proposto pelo demandante, a RCEI do cabozantinibe, com relação ao sunitinibe, passa de R\$ R\$ 21.618,10 para R\$ 19.268,59 por MVG.

Quadro 34 - Custo-efetividade do cabozantinibe em relação ao sunitinibe, com o novo preço proposto pelo demandante.

	Custo (R\$)	Custo Incremental (R\$)	Efetividade (MVG)	Efetividade Incremental (MVG)	RCEI
Sunitinibe	22.182,72	-	30,4944	-	-
Cabozantinibe	75.451,90	53.269,18	33,25896	2,76456	19.268,59

MVG: meses de vida ganhos; RCEI: razão de custo efetividade

Na análise de sensibilidade, foi utilizada a média ponderada do custo unitário do sunitinibe no Banco de Preços em Saúde (compras realizadas nos anos de 2018 a 2020), no valor de R\$ 577,79. Adotando as mesmas premissas do modelo apresentado acima, o custo médio de tratamento com sunitinibe passa para R\$ 39.468,90, resultando em uma RCEI de R\$ 13.015,82 por MVG (Quadro 35).

Quadro 35 - Custo-efetividade do cabozantinibe em relação ao sunitinibe na análise de sensibilidade, considerando o novo preço proposto pelo o demandante.

	Custo (R\$)	Custo Incremental (R\$)	Efetividade (MVG)	Efetividade Incremental (MVG)	RCEI
Sunitinibe	39.468,90	-	30,4944	-	-
Cabozantinibe	75.451,90	35.983,01	33,25896	13015,81	13.015,82

MVG: meses de vida ganhos; RCEI: razão de custo efetividade

- Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

A sociedade contribuiu discordando da recomendação inicial da Conitec, ressaltando que as agências CADTH, PBS e SMC recomendaram a incorporação/reembolso do cabozantinibe para os pacientes que apresentaram falha a alguma terapia TKI (segunda linha de tratamento), enquanto o NICE recomendou para pacientes virgens de tratamento, mediante desconto na aquisição do medicamento. O documento ressaltou ainda o benefício relacionado ao desfecho de sobrevida livre de progressão.

A SBOC expressou preocupação na demora na aquisição dos medicamentos incorporados para tratamento do CCRm – pazopanibe e sunitinibe – em 2018, e mencionou que a discussão sobre a criação de um novo código de procedimento com maior valor, ou ajuste do valor do procedimento atual deve ser retomada.

A SBOC sugeriu a realização de audiência pública, convidando (i) os detentores dos registros dos medicamentos Cabozantinibe, Pazopanibe e Sunitinibe, (ii) áreas técnicas e logísticas do Ministério da Saúde, (iii) a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, (iv) representantes de unidades habilitadas em oncologia no SUS e (v) de grupos de pacientes. A audiência pública tem como objetivos, segundo a sociedade:

“buscar alternativas não só para garantir a incorporação do Cabozantinibe, como também encontrar uma saída definitiva para viabilizar a efetiva oferta dos medicamentos Pazopanibe e Sunitinibe, todos para tratamento de carcinoma de células renais avançado.”

- Instituto Oncoguia

A organização não-governamental discordou da recomendação preliminar da Conitec, argumentando sobre a superioridade do cabozantinibe com relação ao desfecho de sobrevida livre de progressão. Neste sentido, a organização ratificou uma proposta de realização de audiência pública, apresentada pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), para discussão e negociação entre os atores envolvidos, visando a incorporação do medicamento.

13.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 10 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, cinco não foram avaliadas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).

13.2.1 Perfil dos participantes

Nove contribuições de experiência ou opinião foram de pessoas físicas (90%), predominando familiar, amigo ou cuidador de paciente (60%) e interessado no tema (20%). A única contribuição de pessoa jurídica representava grupos/associação/organização de pacientes (Tabela 5).

Tabela 5 - Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 36 de acordo com a origem.

	Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	6 (60)
	Profissional de saúde	1 (10)
	Interessado no tema	2 (20)
Pessoa jurídica	Grupos/associação/organização de pacientes	13 (100)

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta públicas, houve predominância de indivíduos do sexo feminino (71%), de cor branca (67%), faixa etária de 25 a 39 anos (44%) e da região Sudeste (67%) (Tabela 6).

Tabela 6 - Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 36 por meio do formulário de experiência ou opinião.

	Característica	Número absoluto (%)
Sexo	Feminino	7 (78)
	Masculino	2 (22)
Cor ou Etnia	Branco	5 (56)
	Pardo	4 (44)
Faixa etária	Menor de 18 anos	1 (11)
	18 a 24 anos	1 (11)
	25 a 39 anos	3 (33)
	40 a 59 anos	4 (44)
Regiões brasileiras	Nordeste	1 (10)
	Sul	3 (30)
	Sudeste	6 (60)

13.2.2 *Experiência como profissional de saúde*

Apenas uma contribuição sobre experiências como profissional de saúde com as tecnologias foi recebida, mas não foi avaliada por se tratar de um tema diferente.

13.2.3 *Experiência como paciente*

Não foram recebidas contribuições sobre experiências como paciente.

13.2.4 *Experiência como familiar, cuidador ou responsável*

Apenas uma contribuição sobre experiências como cuidador ou responsável com as tecnologias foi recebida, mas não foi avaliada por se tratar de um tema diferente.

13.2.5 *Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec*

Houve cinco opiniões – todas contrárias - sobre a recomendação preliminar da Conitec. Os comentários argumentaram a importância do medicamento e a gravidade da condição, e podem ser representadas pela seguinte contribuição:

“O carcinoma de células renais é terceiro câncer mais frequente do aparelho genitourinário e acomete indivíduos entre 50 e 70 anos de idade. Cerca de 25% dos pacientes são diagnosticados quando existem metástases pulmonares, hepáticas e ósseas. O cabozantinibe é uma molécula inovadora, que atua inibindo múltiplas quinases, impedindo que a célula tumoral se prolifere, sofra migração, além de inibir a formação de novos vasos sanguíneos que alimentam o tumor, corroborando para o ganho de sobrevida livre de progressão dos pacientes acometidos. Por ter ação em diversas quinases, dentre elas MET, a ação desse medicamento em pacientes que sofrem com dores e mau prognóstico devido às metástases ósseas, traz benefício aumentando a sobrevida e diminuindo as dores dos pacientes com câncer de rim, que, muitas vezes são idosos e tem um performance status desfavorável. A incorporação desta tecnologia no SUS daria ao pacientes da rede pública esperança e uma oportunidade de viver mais e com maior qualidade de vida..”

13.3 *Avaliação global das contribuições*

Após apreciação das contribuições encaminhadas por meio da Consulta Pública e da apresentação da proposta de redução de preço pelo demandante, e considerando a ausência de evidências acerca de benefícios adicionais quanto à sobrevida nos pacientes que utilizaram cabozantinibe quando comparado às demais terapias disponíveis no SUS, o Plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial.

14 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Pelo exposto, a Conitec, em sua 91ª reunião ordinária, no dia 08 de outubro de 2020, recomendou a não incorporação do cabozantinibe para tratamento de pacientes com carcinoma de células renais (CCR) avançado. A recomendação considerou a ausência de evidências acerca de benefícios adicionais quanto à sobrevida nos pacientes que utilizaram cabozantinibe, quando comparado às demais terapias disponíveis no SUS. Além disso, verificou-se que as evidências disponíveis apresentam importantes incertezas, especialmente em razão dos dados de cabozantinibe serem provenientes de um único ensaio clínico de fase II. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 564/2020.

15 DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 52, DE 11 DE NOVEMBRO DE 2020

Torna pública a decisão de não incorporar o cabozantinibe para tratamento de primeira linha de câncer renal avançado, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.051668/2020-06, 0017506792.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos art. 20 e art. 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar o cabozantinibe para tratamento de primeira linha de câncer renal avançado, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Conitec caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO

16 REFERÊNCIAS

American Cancer Society (ACS). Cancer Statistics Center. <http://cancerstatisticscenter.cancer.org>. Accessed June 7, 2020.

BAO, C et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: A meta-analysis. *Journal of Diabetes and Its Complications* (2013), DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.01.004>.

BERSANELLI, M; LEONARDI, F; BUTI, S. Spotlight on cabozantinib for previously untreated advanced renal cell carcinoma: evidence to date. *Cancer management and research*, v. 10, p. 3773, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais. Brasília, 16 de dezembro de 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de recomendação nº 406 - Sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático. Brasília, 08 de novembro de 2018.

CABOMETYX. São Paulo: Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda, 2018. Bula de remédio.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). pCODR Final Economic Guidance Report - Cabozantinib (Cabometyx) for Renal Cell Carcinoma (Resubmission). pan-Canadian Oncology Drug Review. pERC Meeting: January 17, 2019; Early Conversion: February 20, 2019. Disponível em https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10163CabozantinibRCCResub_fnEGR_EC_NOREDACT-ABBREV_Post_20Feb2019_final.pdf. Acesso 26/06/2020.

CHOUERI, TK et al (2015). Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*; 373:1814-1823. DOI: 10.1056/NEJMoa1510016.

CHOUERI, TK et al (2017). 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* 35:591-597. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.7398.

CHOUERI, TK et al (2018). 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. *European Journal of Cancer* 94 (2018) 115e125. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.02.012

ClinicalTrials. Merck Sharp & Dohme Corp. An Open-label, Randomized Phase 3 Study of MK-6482 Versus Everolimus in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior PD-1/L1 and VEGF-Targeted Therapies [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 jul [citado 14 de julho de 2020]. Report No.: NCT04195750. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04195750>

ClinicalTrials. Savolitinib vs. Sunitinib in MET-driven PRCC. - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 16 de julho de 2020]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03091192>

decedents with and without a cancer history. *BMC Palliative Care* (2018) 17:1. DOI 10.1186/s12904-017-0213-0.

EMA - European Medicines Agency. *fotivda-epar-product-information_en.pdf* [Internet]. [citado 16 de julho de 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fotivda-epar-product-information_en.pdf

ESCUDIER, B et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 30: 706–720, 2019. DOI: 10.1093/annonc/mdz056.

EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide, 2019. Available from: <https://euroqol.org/publications/user-guides>.

FERLAY, J et al (2018). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [02 June 2020].

GUPTA, K et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): A literature review. *Cancer Treatment Reviews* (2008) 34, 193– 205. DOI: 10.1016/j.ctrv.2007.12.001.

GURGEL, MVSA et al. Predictors of mortality in patients submitted to nephrectomy for non-metastatic renal cell carcinoma at a referral center in Northeastern Brazil. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2017; 44(3): 257-262. DOI: 10.1590/0100-69912017003006.

HAHN, AW et al. First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *European Urology Oncology* 2 (2019) 708 – 715. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.09.002>.

HENG, DYC et al. Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor–Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study. *J Clin Oncol* 27:5794-5799 (2009). DOI 10.1200/JCO.2008.21.4809.

HENG, DYC et al. Progression-Free Survival as a Predictor of Overall Survival in Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Contemporary Targeted Therapy. *Cancer*. 2011 June 15; 117(12). DOI: 10.1002/cncr.25750.

HUDES, G et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:2271-2281. DOI: 10.1056/NEJMoa066838.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Projeção da população do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade para o período 2010-2060*. Brasil. 2013.

KARAM, JA et al. Metastasectomy Following Targeted Therapy in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Urol*. 2011 February; 185(2): 439–444. DOI: 10.1016/j.juro.2010.09.086.

KO, JJ et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 293–300. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71222-7.

LOPEZ-BELTRAN, A et al. 2009 update on the classification of renal epithelial tumors in adults. *International Journal of Urology* (2009) 16, 432–443. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2009.02302.x.

MANZ, KM et al. Efficacy and Safety of Approved First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Treatments in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Network Meta-Analysis. *Adv Ther* (2020) 37:730–744. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01167-2>.

MCLAUGHLIN, JK; LOREN, L; TARONE, RE. Epidemiologic Aspects of Renal Cell Carcinoma. *Semin Oncol* 33:527-533; 2006. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2006.06.010.

MEIRELLES, IO; COUTO, DHN; COSTA, RS. Custo-efetividade do pazopanibe comparado ao sunitinibe para câncer renal metastático na perspectiva de um hospital do Sistema Único de Saúde. *Cad. Saúde Pública* 2019; 35(8):e00108218. DOI: 10.1590/0102-311X00108218.

MOTZER, RJ et al. Kidney Cancer, Version 2.2020. Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(11):1278–1285. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0054.

MOTZER, RJ et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369:722-731. DOI: 10.1056/NEJMoa1303989

MUGLIA, VF; PRANDO, A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. *Radiol Bras.* 2015 Mai/Jun;48(3):166–174.

NARDI, AC et al. Epidemiologic Characteristics of Renal Cell Carcinoma in Brazil. *International Braz J Urol.* Vol. 36 (2): 151-158, March - April, 2010. DOI: 10.1590/S1677-55382010000200004.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Cabozantinib for previously treated advanced renal cell carcinoma (TA463). Technology appraisal guidance. Published: 09 August 2017. Acesso em 26/06/2020. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta463/resources/cabozantinib-for-previously-treated-advanced-renal-cell-carcinoma-pdf-82604903877061>.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Cabozantinib for untreated advanced renal cell carcinoma (TA542). Technology appraisal guidance. Published: 03 October 2018. Acesso em 26/06/2020. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta542/resources/cabozantinib-for-untreated-advanced-renal-cell-carcinoma-pdf-82606958047429>.

NOE, A et al. Comparison of pre-treatment MSKCC and IMDC prognostic risk models in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma treated in the era of targeted therapy. *World journal of urology*, v. 34, n. 8, p. 1067-1072, 2016.

ORNELLAS, AA et al. Prognostic factors in renal cell carcinoma: analysis of 227 patients treated at the Brazilian National Cancer Institute. *Int Braz J Urol.* 2012; 38: 185-94.

PANTUCK, AJ et al. The changing natural history of renal cell carcinoma. *The Journal of Urology*; Vol. 166, 1611–1623, November 2001.

PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC). Public Summary Document: CABOZANTINIB, Tablet 20 mg, 40 mg and 60 mg, Cabometyx®, Ipsen Pty Ltd. PBAC Meeting - December, 2017. Acesso em 26/06/2020. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-12/files/cabozantinib-psd-12-2017.pdf>.

REEVE, R et al. Health care use and costs at the end of life: a comparison of elderly Australian

SACHDEVA, K et al. Sachdeva K, Jana BR, Curti B, Abel EJ. Renal Cell Carcinoma Workup. *Histology.* Medscape. 2019. Disponível em <https://emedicine.medscape.com/article/281340-overview>. Acessado 26/06/2020.

SANTONI, M et al. Real-World Data on Cabozantinib in Previously Treated Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Focus on Sequences and Prognostic Factors. *Cancers*, v. 12, n. 1, p. 84, 2020.

SCHMIDT, E et al. Cabozantinib Versus Standard-of-Care Comparators in the Treatment of Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma in Treatment-naïve Patients: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Targeted Oncology* (2018) 13:205–216. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11523-018-0559-0>

SCHUTZ, FAB et al. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. CÂNCER DE RIM. Carcinoma de células renais (CCR). Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. 2020. Disponível em https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/2020/lote_6/Diretrizes_SBOC_2020_-_Rim.pdf. Acesso 26/06/2020.

SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC). Statement of Advice: cabozantinib 20mg, 40mg and 60mg film-coated tablets (Cabometyx®). 05 May 2017. Statement number No 1234/17. Acesso em 26/06/2020. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1395/cabozantinib_cabometyx_final_may_2017_for_website.pdf.

SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. [Cited 2020 Jun 15]. Available from <https://seer.cancer.gov/explorer/>.

SHEA, BJ et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *bmj*, v. 358, p. j4008, 2017.

SWINBURN, P et al. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Current Medical Research & Opinion* Vol. 26, No. 5, 2010, 1091–1096. DOI: 10.1185/03007991003712258.

VOOG, E et al. Long survival of patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. Results of real life study of 344 patients. *Int. J. Cancer*: 146, 1643–1651 (2020).

WALLIS, CJD et al. First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Oncol* (2018). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.03.036>.

WANG, J et al. Role of immune checkpoint inhibitor-based therapies for metastatic renal cell carcinoma in the first-line setting: A Bayesian network analysis. *EBioMedicine* 47 (2019) 78–88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.006>.

WÜNSCH-FILHO, V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med* 2002; 120(6):163-4.

