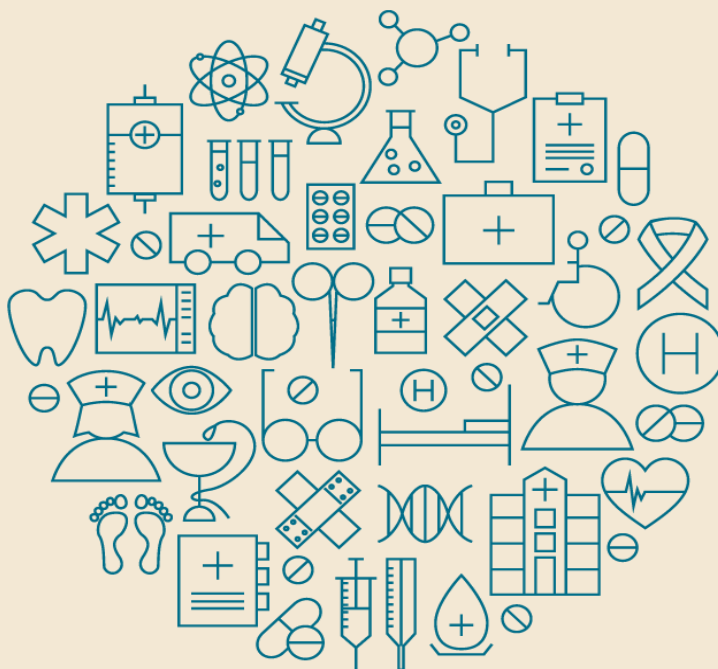


Dossiê ANS – CABOMETYX® (levomalato de cabozantinibe) para o tratamento do Carcinoma de Células Renais avançado ou metastático – 2ª linha ou posteriores



AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos
Gerência Geral de Regulação Assistencial
Gerência de Assistência à Saúde

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

Elaborado por:

Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro - RJ

Agosto/2020

O presente modelo de relatório externo foi elaborado com base no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS.CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	5
LISTA DE FIGURAS	5
LISTA DE QUADROS.....	5
LISTA DE ANEXOS.....	6
1. Apresentação.....	8
2. Resumo Executivo.....	9
3. Condição clínica	12
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	12
3.2. Diagnóstico	13
3.2.1. Exames laboratoriais	13
3.2.2. Exames de imagem.....	13
3.2.3 Biópsia tumoral	14
3.3. Estadiamento	14
3.4. TRATAMENTOS DISPONÍVEIS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS.....	19
3.4.1. Cirurgia	19
3.4.2. Casos avançados - terapias	19
Cabozantinibe	22
Custos	22
4. A Tecnologia	24
4.1. Descrição	24

4.2. Ficha técnica	24
5. Análise da evidência.....	29
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	29
5.1.1 Avaliação crítica	30
5.1.2 Seleção dos artigos.....	31
5.2. Avaliação crítica da demanda	32
5.3. Resultados dos estudos incluídos	38
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)	48
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)	52
5.6. Avaliação por outras agências de ATS	56
5.7. Implementação	57
5.8. Considerações finais.....	58
6. Referências	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sistema de classificação TNM para RCC.....	15
Tabela 2. Informações sobre os principais subtipos histológicos de RCC,	17
TABELA 3. PUBLICAÇÕES INCLUÍDAS PELO PROPONENTE NA REVISÃO DA LITERATURA APÓS AVALIAÇÃO DO TEXTO COMPLETO.....	32
Tabela 4 Custos por tratamento no modelo econômico	49
Tabela 5 Qualidade de vida por tratamento no modelo de custo-efetividade.....	50
Tabela 6. Valores incrementais e RCEI.....	50
Tabela 7. Proporção de pacientes após 1 ano.....	50

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento. ...	8
Figura 2. Recomendação da NCCN para o tratamento medicamentoso de RCC em adultos.	22
Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos pelo proponente.....	31
Figura 4. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS.....	37

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO) APRESENTADA PELO PROPONENTE.	29
QUADRO 2. RESULTADOS DAS BASES DE DADOS.	34
QUADRO 3. ESTRATÉGIA DE BUSCA NAS BASES DE DADOS APRESENTADAS PELO PROPONENTE.	34

QUADRO 4. ESTRATÉGIA DE BUSCA NAS BASES DE DADOS APRESENTADAS PELO PARECERISTA.....	35
Quadro 5. Market share proposto pra Cabometyx® (Cabozantinibe).	53
Quadro 6. População elegível a tratamento de 2º Linha por ano.	53
Quadro 7. Impacto orçamentário anual	54
Quadro 8. Impacto sem incorporação de Cabometyx® (Cabozantinibe).....	55
Quadro 9. Impacto com incorporação de Cabometyx® (Cabozantinibe).....	55

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1 – Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

ANEXO 2 – Resumo das características dos estudos incluídos

ANEXO 3 – Avaliação da qualidade metodológica ROB 2.0

ANEXO 4 – Avaliação da qualidade geral da evidência

ANEXO 5 – Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

ANEXO 6 – Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

ANEXO 7 – Declaração de potenciais conflitos de interesses

O presente modelo de relatório externo foi baseado no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da Gerência de Assistência à Saúde - GEAS/GGRAS/DIPRO, da ANS.

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do levomalato de cabozantinibe para o tratamento do carcinoma de células renais avançado ou metastático visando avaliar sua incorporação no Rol. A identificação da proposta apresentada encontra-se na **Figura 1**.

Figura 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
43637.12CC7aOwOp1qY	9688647	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica- SBOC

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: CABOMETYX® (levomalato de cabozantinibe)

Indicação: Pacientes com carcinoma de células renais avançado ou metastático – em segunda linha ou posterior de tratamento.

Introdução: O carcinoma de células renais (RCC) é o tumor sólido mais frequente do rim, correspondendo a 90-95% dos tumores renais primários malignos. Esse carcinoma ocorre a partir de uma transformação anormal das células renais e representa cerca de 2% a 3% de todos os cânceres. Sua incidência é maior em países ocidentais e no gênero masculino (2/3 dos casos), e apresenta a mais elevada taxa de mortalidade dentro dos tumores urológicos. As causas para o desenvolvimento do RCC ainda não foram completamente elucidadas, porém dentre os fatores de risco destacam-se idade avançada, tabagismo, obesidade e hipertensão. Ao contrário de outros tumores, o RCC responde mal aos tratamentos oncológicos convencionais como quimioterapia e radioterapia. Em geral, o tratamento cirúrgico é o padrão terapêutico curativo, cuja abordagem e extensão dependem das características clínicas do paciente e da caracterização do tumor. Entretanto, 25% dos pacientes já apresentam metástases ao diagnóstico necessitando tratamento sistêmico imediato com imunoterapia ou terapias-alvo inibidoras da angiogênese que podem levar ao controle e regressão da doença. Dentre essas novas terapias-alvo destaca-se o cabozantinibe, uma nova droga-alvo com capacidade de inibição de 3 receptores tirosinoquinases que são chaves para o desenvolvimento do câncer renal.

Pergunta: Qual é a eficácia, segurança e custo efetividade do CABOMETYX® (levomalato de cabozantinibe) para o tratamento do Carcinoma de Células Renais avançado ou metastático?

Evidências científicas: O proponente apresentou uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do levomalato de cabozantinibe para o tratamento do carcinoma de células renais avançado ou metastático. A estratégia de busca resultou em 9 estudos, sendo que, desses, quatro são revisões sistemáticas ou metanálises sobre o tema e os outros cinco são múltiplas publicações de um único ensaio clínico randomizado (ECR) denominado METEOR. Trata-se de um ECR de fase III aberto, controlado, paralelo, internacional, multicêntrico (NCT0186574 – METEOR trial) comparando o uso de cabozantinibe (XL184) com everolimo. O proponente avaliou a qualidade metodológica dos estudos incluídos utilizando a ferramenta da Cochrane *Risk of Bias* (ROB 2.0). A avaliação da qualidade metodológica do estudo METEOR demonstra, de maneira geral, um baixo risco de viés. A qualidade

metodológica das revisões e metanálises foi avaliada pelo proponente por meio da ferramenta R-AMSTAR. Os dois estudos contendo revisão sistemática com metanálise obtiveram uma maior pontuação (média 37 pontos que representa 84% da pontuação máxima). Os outros dois estudos publicados apenas como metanálises tiveram uma pontuação média de 17,5 pontos (alcançando 40% da pontuação máxima). Em relação à avaliação global da evidência por desfecho segundo a metodologia GRADE, a qualidade da evidência para a comparação cabozantinibe versus everolimo foi alta para os desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta e segurança; para a comparação cabozantinibe versus placebo e cabozantinibe versus nivolumabe e everolimo a qualidade da evidência foi baixa para ambas em todos os desfechos avaliados (SG e SLP).

Avaliação econômica: Foi apresentado um modelo de custo-efetividade sob a perspectiva da ANS comparando o cabozantinibe aos medicamentos já disponíveis no rol de procedimentos da saúde suplementar. O custo anual de tratamento por paciente com cabozantinibe, apresentado pelo proponente, foi menor do que com nivolumabe. Estes resultados foram avaliados ao longo de um horizonte de tempo de 20 anos, com uma taxa de desconto de 5% para custos e desfechos. Para o horizonte temporal considerado, a qualidade de vida total foi de 1,139 QALY para o Cabometyx® (Cabozantinibe) e de 1,026 QALY para o comparador nivolumabe. Assim, o QALY incremental foi de 0,113. O custo do tratamento total apresentado pelo proponente foi de R\$ 513.984,00 para o Cabometyx® (Cabozantinibe) e de R\$ 543.243,00 para o comparador nivolumabe. Assim, a diferença em custo foi de R\$ - 29.259,00. Contudo, o modelo apresentado incorpora diversas incertezas referentes ao modo de obtenção dos parâmetros de efetividade e dos custos, resultando em baixa confiança nos resultados para tomada de decisão.

Avaliação de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente mostrou que, em cinco anos da introdução do cabozantinibe haveria economia R\$ 135.233.064,00. O valor anual do impacto variou entre - R\$ 5.745.089,00 (2021) e - R\$ 38.300.374,00 (2024). O resultado encontrado pelo proponente representa uma economia anual média de R\$ 27.046.613 ao sistema de saúde suplementar com a adoção do cabozantinibe. Entretanto, esta análise foi feita considerando um cálculo de população elegível inadequado e a estimativa dos custos totais do tratamento estava repleto de incertezas. Sobre o resultado final, o proponente não considerou o custo após a descontinuação do tratamento, devido a progressão da doença. Isto pode resultar em impacto orçamentário em 5 anos inferior ao valor apresentado (com menores economias). Por fim, há baixa confiança nos resultados do impacto orçamentário apresentado.

Considerações Finais: A evidência disponível para o cabozantinibe é proveniente de um ensaio clínico randomizado e quatro estudos com comparações indiretas. A qualidade do corpo de evidências variou de baixa a moderada para a comparação cabozantinibe/ everolimo, baixa para a comparação com placebo e nivolumabe. As análises econômicas apresentadas apresentam diversas incertezas, devendo ser avaliadas com cautela.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

O proponente apresentou a caracterização da condição clínica adequadamente, incluindo referências atuais e relevantes ao cenário. Também forneceu um panorama geral sobre o impacto do carcinoma de células renais para os pacientes, em termos de qualidade de vida, bem como seus impactos econômicos. As seções a seguir foram compostas por trechos apresentados pelo proponente, reproduzidas parcial ou integralmente.

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O carcinoma de células renais (RCC) é reconhecido como uma família de carcinomas derivados do epitélio tubular, mas que exibem aspectos morfológicos distintos, resultantes de diferentes anormalidades genéticas. Os RCC são responsáveis por cerca de 3% de todos os cânceres sendo a terceira neoplasia mais comum do trato geniturinário, seguindo os tumores de próstata e bexiga. Porém, apresenta as taxas mais elevadas de mortalidade (cerca de 40-50% dos casos) dentro dos tumores urológicos (KUMAR et al., 2018; MOTZER et al., 2017; RASSY, 2017).

No mundo inteiro, estimou-se que aproximadamente 403.262 novos casos de câncer de rim seriam diagnosticados em 2018 (2,2% de todos os cânceres), sendo que do total de portadores da doença, 175.098 mortes foram registradas (WHO, 2018). No Brasil, a incidência é de cerca de 3-5 casos a cada 100.000 habitantes ao ano. De acordo com a American Cancer Society, apenas em 2018, mais de 63 mil casos de câncer de rim são esperados nos Estados Unidos, sendo 67% deles em homens, dos quais 23% são fatais. A sobrevida aos cinco anos para pacientes com doença confinada ao rim é de 70% a 90%. Doença com extensão extra renal, invasão ganglionar ou metástases estão associadas a baixas taxas de sobrevida em cinco anos (15 a 25%)(MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2014).

O RCC é um tumor altamente agressivo e é o mais letal dos carcinomas urológicos. Aproximadamente 85% dos casos de RCC são do tipo histológico de células claras, dos quais 45% apresentam o tumor localizado e limitado ao rim ao diagnóstico e podem ser curados com a nefrectomia. Cerca de 30% são localmente invasivos, sendo 60% destes pacientes submetidos à nefrectomia. Entretanto, 25% dos pacientes com RCC de células claras já apresentam metástases ao diagnóstico necessitando tratamento sistêmico imediato (MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2014). A distribuição é variável em nível mundial, com taxas mais elevadas na Europa e América do Norte, sendo mais prevalente entre os

homens (dois homens para cada mulher) e em pacientes entre 50 e 70 anos de idade (ESCUDIER et al., 2016).

As causas de RCC ainda não estão completamente elucidadas. Sabe-se que o tumor tem início com a mutação de algumas células renais. Os fatores de risco incluem tabagismo - que dobra o risco (em 20% a 30% dos pacientes) da doença - obesidade, hipertensão, uso excessivo de fenacetina, doença cística renal adquirida em pacientes em diálise, exposição a certas substâncias (corantes radiopacos, cádmio) e síndromes familiares (doença de von Hippel-Lindau) (EMA, 2011; MOTZER et al., 2018).

3.2. Diagnóstico

O RCC é uma doença silenciosa (mais de 50% dos casos diagnosticados de forma incidental), sendo que os sintomas em geral só surgem em uma fase tardia, quando o tumor está aumentado e metastático. Alguns sinais e sintomas mais comuns incluem hematúria micro ou macroscópica, dor no flanco e massa palpável, além de febre de origem indeterminada. Algumas vezes (20-30% dos casos) o paciente apresenta síndromes paraneoplásicas (hipertensão, perda de peso, neuromiopia, anemia, policitemia, amiloidose) (KUMAR et al., 2018).

Em geral, um conjunto de exames podem ser aplicados para a detecção da doença: exames de sangue e de urina, exames de imagem (ultrassom (US), tomografia computadorizada (TC) de abdome e ressonância magnética (MRI)) e biópsia.

3.2.1. Exames laboratoriais

À suspeita de RCC, deve-se solicitar exames laboratoriais de creatinina sérica, hemoglobina, leucócitos e contagens de plaquetas, relação linfócitos / neutrófilos, lactato desidrogenase, proteína C reativa (CRP) e cálcio corrigido sérico. Alguns desses testes são prognósticos de sobrevivência e são usados para risco avaliação em diferentes sistemas de pontuação prognóstica (ESCUDIER et al., 2014).

3.2.2. Exames de imagem

A maioria dos casos de CCR são diagnosticados por exames de imagem. O diagnóstico geralmente é sugerido por US e posteriormente investigado por tomografia computadorizada, que permite avaliar a invasividade local, eventual envolvimento de linfonodos ou metástases à distância. A MRI pode fornecer informações adicionais na investigação do avanço local e do envolvimento venoso por trombo

tumoral. Para o estadiamento preciso do CCR, a TC torácica, abdominal e pélvica com contraste é obrigatória. A menos que indicado por sinais ou sintomas clínicos ou laboratoriais, o uso de cintilografia óssea ou tomografia computadorizada (ou ressonância magnética) do cérebro não é recomendado para a prática clínica de rotina. Em caso de alergia ao agente de contraste por TC ou insuficiência renal, o estadiamento adequado deve incluir uma TC de alta resolução do tórax sem agente de contraste, juntamente com uma ressonância magnética abdominal. A tomografia por emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose (FDG-PET) não é uma investigação padrão no diagnóstico e estadiamento de RCC de células claras e não deve ser usada (CALVO et al., 2016; ESCUDIER et al., 2014, 2016; KUMAR et al., 2018).

3.2.3 Biópsia tumoral

Uma biópsia do núcleo do tumor renal fornece confirmação histopatológica de malignidade com alta sensibilidade e especificidade; é especialmente recomendado antes do tratamento com terapias ablativas bem como em pacientes com doença metastática antes de iniciar o tratamento sistêmico. As complicações (por exemplo, sangramento ou disseminação do tumor) são raras ou mesmo excepcionais (como no caso da disseminação do tumor), enquanto a precisão do diagnóstico permanece alta. O diagnóstico histopatológico final, a classificação, a graduação e a avaliação dos fatores prognósticos são baseados na amostra de nefrectomia, quando disponível (CALVO et al., 2016; ESCUDIER et al., 2014, 2016; KUMAR et al., 2018).

3.3. Estadiamento

A classificação histológica do RCC é de extrema importância para determinação dos subtipos histológicos, tendo implicações prognósticas e terapêuticas (MOTZER et al., 2017). Uma das classificações mais utilizadas é a UICC TNM (*Union for International Cancer Control*) para o estadiamento da doença, que é um sistema de base anatômica que registra a extensão nodal primária e regional do tumor e a ausência ou presença de metástases (Tabela 1) (ESCUDIER et al., 2016).

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

TABELA 1. SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO TNM PARA RCC.

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

A partir dessa classificação, o RCC é agrupado em quatro estágios principais, que variam conforme a extensão e malignidade do tumor (ESCUDIER et al., 2014, 2016):

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

Outro sistema de estadiamento utilizado é o UCLA (Sistema Integrado da Universidade da Califórnia – Los Angeles), um pouco mais complexo do que o anterior. Para além do estágio do câncer, esse sistema leva em consideração o estado de saúde geral do paciente e a graduação Fuhrman do tumor (sistema de classificação histopatológica nuclear mais comum e utilizado mundialmente, que classifica em grau 1 a 4). Esses fatores são combinados para dividir os indivíduos em grupos de baixo, intermediário e alto risco (KUMAR et al., 2018; MOTZER et al., 2017).

O prognóstico da doença está claramente associado ao estadiamento clínico. Doença com extensão extrarenal, invasão ganglionar ou metástase (com frequência envolvendo linfonodos, pulmões, glândulas adrenais, fígado, ossos, cérebro) estão associadas a baixas taxas de sobrevida em 5 anos. Esses tumores apresentam boas taxas de resposta à imunoterapia e à terapia-alvo. Por outro lado, apresentam baixa eficácia frente à radio ou quimioterapias (KUMAR et al., 2018).

O estadiamento da doença é um importante prognóstico da sobrevida, sendo que alguns fatores estão relacionados com um menor tempo de sobrevida para pacientes com RCC, como altos níveis de lactato desidrogenase sanguínea (LDH), altos níveis de cálcio no sangue, anemia, doença disseminada para dois ou mais órgãos, menos de um ano desde o diagnóstico até a necessidade de um tratamento sistêmico e estado geral de saúde ruim. Pacientes que não têm nenhum desses fatores são considerados como baixo risco. Aqueles que têm um ou dois fatores são considerados como risco intermediário e os que têm três ou mais fatores são considerados como alto risco (MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2014).

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

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

Informações sobre os principais subtipos estão descritos na Tabela 2.

TABELA 2. INFORMAÇÕES SOBRE OS PRINCIPAIS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE RCC.

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

Características epidemiológicas, histológicas e de imagem.
Fonte: Muglia *et al.*, 2015 (18)

3.4. TRATAMENTOS DISPONÍVEIS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

A principal intervenção curativa (e primária) para RCC descrita em diretrizes terapêuticas nacionais e internacionais é a cirurgia (ESCUDIER et al., 2014; MOTZER et al., 2017; POWLES et al., 2016). Além disso, em pacientes com câncer em estado avançado com metástases, tratamentos sistêmicos com imunoterapia ou terapias-alvo têm sido indicados. Esses medicamentos (associados ou não à cirurgia) podem levar ao controle e regressão da doença (POWLES et al., 2016).

3.4.1. Cirurgia

A nefrectomia radical, que é a retirada do rim, da glândula adrenal e de linfonodos regionais, é o tratamento tradicional e o mais indicado para casos de tumores limitados aos rins. Atualmente, a nefrectomia parcial, com a remoção apenas do tumor com uma margem de segurança, tem sido preferida à remoção completa do rim comprometido (MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2014).

3.4.2. Casos avançados - terapias

Para os pacientes que apresentam o câncer de rim já em estado avançado ou metastático (RCC avançado, metastático), o tratamento é mais difícil, porém ainda possível. Para esses casos, o tratamento sistêmico com imunoterapia ou pelo uso de terapia-alvo costuma ser o mais indicado. Esses medicamentos, associados ou não ao tratamento cirúrgico (dependendo muito do caso do paciente) podem levar ao controle e à regressão da doença. Ao contrário de muitos outros tumores, o câncer de rim responde muito mal aos tratamentos oncológicos convencionais (quimioterapia ou radioterapia)(MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2014).

Citocinas

Interferon (IFN) e interleucina 2 (IL-2) foram os tratamentos de primeira linha para os pacientes com RCC metastático até o desenvolvimento das terapias-alvo (antiangiogênicos e inibidores da via de sinalização de proteínas). O IFN e IL-2 são citocinas não específicas, com uma ação presumida pela estimulação de resposta imunológica antitumoral. Apresentam taxa de resposta baixa (5% a 20%) e SLP e SG modestas (mediana de 12 meses). Atualmente, têm sido mais empregadas como terapias associadas às terapias-alvo. Além disso, como outros adjuvantes paliativos, é possível utilizar citotóxicos (5-fluoruracil, capecitabina, doxorrubicina, gencitabina e vimblastina) (ESCUDIER et al., 2014; MOTZER et al., 2017).

Terapias-alvo

Nos últimos anos, identificou-se que no RCC há uma alta expressão de fatores de transcrição induzidos por hipóxia (*hypoxia inducible factor* – HIF) que estimulam múltiplos fatores de crescimento, dentre eles o fator estimulador de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor* - VEGF), o fator de crescimento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor* - PDGF) e da via de sinalização da proteína *mammalian target of rapamycin* (mTOR). Diante da importância do VEGF na angiogênese tumoral, vários agentes foram desenvolvidos para inibir ou bloquear sua atividade e estão sendo utilizados como primeira, segunda e posteriores linhas de tratamento (ESCUDIER et al., 2014; MOTZER et al., 2017).

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

Os principais mecanismos de ação dessas moléculas estão descritos abaixo:

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

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

FIGURA 2. RECOMENDAÇÃO DA NCCN PARA O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DE RCC EM ADULTOS.

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

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

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

Fonte: NCCN guidelines RCC 2019 v1 (MOTZER et al., 2017) .

Cabozantinibe

Em 2016, o cabozantinibe foi aprovado para o tratamento em segunda linha de tratamento do RCC avançado ou metastático nos Estados Unidos e Europa (EMA, 2011; KEEN; HADIJIKOUMI, 2011) e, em 2018, foi aprovado no Canadá (GOVERNMENT OF CANADA, 2018). Em dezembro de 2017 foi novamente aprovado pelo FDA como primeira linha de tratamento para RCC avançado ou metastático e, em 2018, pela Europa. No dia 15/10/2018, o cabozantinibe foi aprovado pela ANVISA tanto para primeira como segunda linhas de tratamento. No Brasil, o PCDT (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas) para RCC recomenda que para pacientes com doença avançada a primeira intervenção seja a nefrectomia radical. Antiangiogênicos ou inibidores da via de sinalização mTOR podem ser utilizados, mas não são recomendados.

Custos

O alto custo das terapias para RCC são mundialmente reconhecidos. Nos Estados Unidos, o preço médio de um regime com cabozantinibe 60 mg varia entre de \$250-300 USD (dólares) por dose diária (cápsula), enquanto que um regime com sunitinibe 25 mg custa em torno de \$365 USD por dose e regimes de sorafenibe (200 mg) ou pazopanibe (200 mg) são em torno de \$160 USD e \$100 USD por dose, respectivamente. Na Austrália, a dose de cabozantinibe 60 mg custa em torno de \$300 AUD (dólares australianos), no Reino Unido o preço é de aproximadamente £160 (libras) por dose, sendo o preço médio para compra na Europa de € 200 (euros))(MOTZER et al., 2017).

4. A TECNOLOGIA

Para fins de descrição da tecnologia sob avaliação, as informações abaixo descritas foram retiradas da bula do medicamento referência CABOMETYX® (levomalato de cabozantinibe), registrada na Agência Nacional de vigilância Sanitária – ANVISA (BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. CABOMETYX., 2018). O texto informado pelo proponente continha apenas a descrição da tecnologia, seu mecanismo de ação e informações de registro no Brasil e em outros países (*Food and Drug Administration* – EUA e *European Medicines Agency* – Europa). As demais informações de contraindicações e eventos adversos não foram descritas.

4.1. Descrição

CABOMETYX® (levomalato de cabozantinibe) é um inibidor de segunda geração, altamente seletivo e potente dos receptores tirosina quinase e age bloqueando a angiogênese (via mTOR).

4.2. Ficha técnica

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio ativo: levomalato de cabozantinibe.

Nome comercial: CABOMETYX®.

Apresentação: Comprimidos revestidos nas concentrações de 20 mg, 40 mg e 60 mg. Embalagem com 30 comprimidos revestidos

Composição:

- CABOMETYX® 20 mg: cada comprimido revestido contém 25,34 mg de levomalato de cabozantinibe equivalente a 20 mg de cabozantinibe.
- CABOMETYX® 40 mg: cada comprimido revestido contém 50,69 mg de levomalato de cabozantinibe equivalente a 40 mg de cabozantinibe.
- CABOMETYX® 60 mg: cada comprimido revestido contém 76,03 mg de levomalato de cabozantinibe equivalente a 60 mg de cabozantinibe.
- Excipientes: celulose microcristalina, lactose, hiprolose, croscarmellose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, água purificada, Opadry® yellow (hipromelose, dióxido de titânio, triacetina e óxido de ferro amarelo).

Detentor do registro: BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA.

Fabricante: BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA

Indicação proposta pelo proponente: Cabometyx® é indicado para o tratamento do carcinoma de células renais (CCR) avançado: no tratamento de primeira linha de adultos com risco intermédio ou alto; em adultos após terapêutica prévia com fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). *A indicação do proponente está de acordo com a indicação contida em bula (BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. CABOMETYX., 2018).*

Posologia e forma de administração: A dose recomendada de CABOMETYX® é de 60 mg uma vez por dia administradas por via oral, com alimento.

Contraindicações: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer componente da formulação.

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 (PPES), proteinúria e eventos gastrintestinais (dor abdominal, inflamação da mucosa, constipação, diarreia, vômitos).

Diarreia

Nos estudos realizados no CCR, a diarreia ocorreu em 74% dos pacientes tratados com CABOMETYX®. Diarreia de grau 3 ocorreu em 11% dos pacientes tratados com CABOMETYX®. Suspender o CABOMETYX® em doentes que desenvolvam diarreia intolerável de Grau 2 ou diarreia de Grau 3-4 que não possa ser controlada com tratamentos antidiarreicos convencionais até a melhora para Grau 1. Retomar o CABOMETYX® em dose reduzida.

Perfurações e fístulas

Foram observadas perfurações e fístulas gastrintestinais graves, às vezes fatais, com CABOMETYX®. Pacientes com doença inflamatória intestinal (p. ex., doença de Crohn, colite ulcerativa, peritonite, diverticulite ou apendicite), infiltração tumoral no trato GI ou complicações de cirurgia GI prévia

(particularmente quando associada à cicatrização retardada ou incompleta) devem ser cuidadosamente avaliados antes de iniciar a terapia e, subsequentemente, devem ser cuidadosamente acompanhados quanto a sintomas de perfurações e fístulas, incluindo abscessos e sepse. A diarreia persistente ou recorrente durante o tratamento pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de fístula anal. O tratamento deve ser interrompido em pacientes que apresentem uma perfuração GI ou uma fístula que não possa ser adequadamente tratada.

Eventos tromboembólicos

Foram observados eventos de tromboembolismo venoso, incluindo embolia pulmonar, e eventos de tromboembolismo arterial durante o tratamento. CABOMETYX® deve ser utilizado com precaução em pacientes em risco para ou com histórico destes eventos. O tratamento deve ser interrompido em pacientes que desenvolvam um infarto agudo do miocárdio ou qualquer outra complicação tromboembólica arterial clinicamente significativa.

Hemorragia

Pode ser observada hemorragia grave com o tratamento de CABOMETYX®. Pacientes com histórico de hemorragia grave antes do início do tratamento devem ser cuidadosamente avaliados antes de iniciar a terapia. CABOMETYX® não deve ser administrado em pacientes que tenham ou estejam em risco de hemorragia grave.

Complicações de feridas

Foram observadas complicações de feridas com o tratamento com CABOMETYX®. O tratamento deve ser interrompido pelo menos 28 dias antes da cirurgia programada, incluindo cirurgia dentária, se possível. A decisão de retomar a terapia com CABOMETYX® após a cirurgia deve basear-se no julgamento clínico da cicatrização adequada da ferida. O tratamento deve ser interrompido em pacientes com complicações da cicatrização de feridas que exijam intervenção médica.

Hipertensão arterial

Foi observada hipertensão arterial com CABOMETYX®. A pressão arterial deve estar bem controlada antes de iniciar o cabozantinibe. Durante o tratamento com CABOMETYX®, todos os pacientes devem ser acompanhados quanto à hipertensão arterial e tratados conforme necessário com terapia anti-

hipertensiva padrão. A dose de CABOMETYX® deve ser reduzida no caso de hipertensão persistente, apesar do uso de anti-hipertensivos. O tratamento deve ser interrompido se a hipertensão for grave e persistente, apesar da terapia anti-hipertensiva e da redução de dose de cabozantinibe. Em caso de crise hipertensiva, o tratamento deve ser interrompido.

Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar

A síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar (PPES) foi observada com cabozantinibe. A interrupção do tratamento com CABOMETYX® deve ser considerada quando a PPES é grave. O tratamento deve ser reiniciado com uma dose mais baixa quando a PPES tiver sido resolvida para o grau 1.

Proteinúria

Foi observada proteinúria com o uso de CABOMETYX®. A proteína da urina deve ser monitorada regularmente durante o tratamento com CABOMETYX®. O tratamento deve ser interrompido em pacientes que desenvolvam síndrome nefrótica.

Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível

Foi observada síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (RPLS), também conhecida como síndrome de encefalopatia reversível posterior (PRES) com o cabozantinibe. Esta síndrome deve ser considerada em qualquer paciente com múltiplos sintomas, incluindo convulsões, cefaleia, distúrbios visuais, confusão mental ou função mental alterada. O tratamento com CABOMETYX® deve ser interrompido em pacientes com RPLS.

Prolongamento do intervalo QT

CABOMETYX® deve ser utilizado com precaução em pacientes com histórico de prolongamento do intervalo QT, pacientes em tratamento com antiarrítmicos ou pacientes com doença cardíaca, bradicardia ou distúrbios eletrolíticos preexistentes. Quando se utiliza cabozantinibe, deve ser considerado o monitoramento periódico com eletrocardiogramas e dosagem de eletrólitos durante o tratamento (cálcio, potássio e magnésio séricos).

Eventos adversos: As reações adversas à droga mais comuns ($\leq 20\%$) foram obstipação (36%), edema (34%, que inclui edema periférico generalizado, de pálpebras e periorbitário), mialgia (31%, que inclui

mialgia e dor musculoesquelética), náuseas (22%), bilirrubina aumentada (21%, que inclui bilirrubina sérica aumentada, hiperbilirrubinemia e bilirrubina conjugada aumentada), anemia (20%, que inclui anemia e hemoglobina diminuída) e erupção (20%, que inclui erupção, erupção maculopapular, dermatite acneiforme, eritema, erupção generalizada, erupção papular, erupção pruriginosa e erupção macular) (ANVISA, 2020; PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS, 2017).

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do cabozantinibe para o tratamento de pacientes com carcinoma de células renais avançado ou metastático, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 1**.

QUADRO 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO) APRESENTADA PELO PROPONENTE.

População	Pacientes adultos diagnosticados com RCC avançado ou metastático (com ou sem outras comorbidades), independentemente da idade, sexo, etnia, e que tenham feito uso prévio de inibidor VEGFR.
Intervenção (tecnologia)	Levomalato de cabozantinibe (qualquer dose ou regime de tratamento)
Comparação	Qualquer outro comparador ativo em qualquer dose ou regime de tratamento, ou estudos contra placebo/sem tratamento.
Desfechos (outcomes)	Desfechos relacionados à eficácia do tratamento (por exemplo: taxa de resposta, taxa de controle da doença, sobrevida global, sobrevida livre de progressão ou outros reportados) Desfechos relacionados à segurança e tolerabilidade (por exemplo: reporte de qualquer tipo de evento adverso e descontinuações de tratamento)
Tipo de estudo	Ensaios clínicos (fase II ou III) Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise)

Pergunta: O uso de CABOMETYX® (levomalato de cabozantinibe) no tratamento em segunda linha do carcinoma de células renais avançado ou metastático é eficaz, seguro e custo-efetivo, quando comparado aos tratamentos atualmente disponíveis?

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o proponente construiu as estratégias de buscas eletrônicas realizadas até **25 de setembro de 2018**, nas seguintes bases de dados: Medline (via Pubmed), *The Cochrane library*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A seleção foi realizada a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

Critérios de inclusão dos artigos:

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

Critério de exclusão de artigos:

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

5.1.1 Avaliação crítica

De acordo com o proponente, os estudos clínicos incluídos na revisão sistemática da literatura foram submetidos a uma avaliação de qualidade metodológica por meio da ferramenta de risco de viés da Cochrane Collaboration (*Tool to assess Risk of Bias for Randomized Controlled Trials*). As revisões

sistemáticas incluídas foram submetidas a avaliação da qualidade através do R-AMSTAR checklist - *Quality Assessment for Systematic Reviews*. Esta última ferramenta é uma revisão do AMSTAR (SHEA et al., 2017) proposta por um grupo independente com o objetivo de apresentar fornecer uma medida quantificável da qualidade metodológica de revisões sistemáticas, mantendo os mesmos princípios da ferramenta que a originou (KUNG et al., 2010).

5.1.2 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 198 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados pelo proponente. Aplicados os critérios de elegibilidade, 46 estudos foram selecionados pelo proponente para leitura na íntegra. Desses, 9 registros foram elegíveis para extração de dados (**Figura 3; Tabela 3**).

FIGURA 3. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE ESTUDOS PELO PROPONENTE.

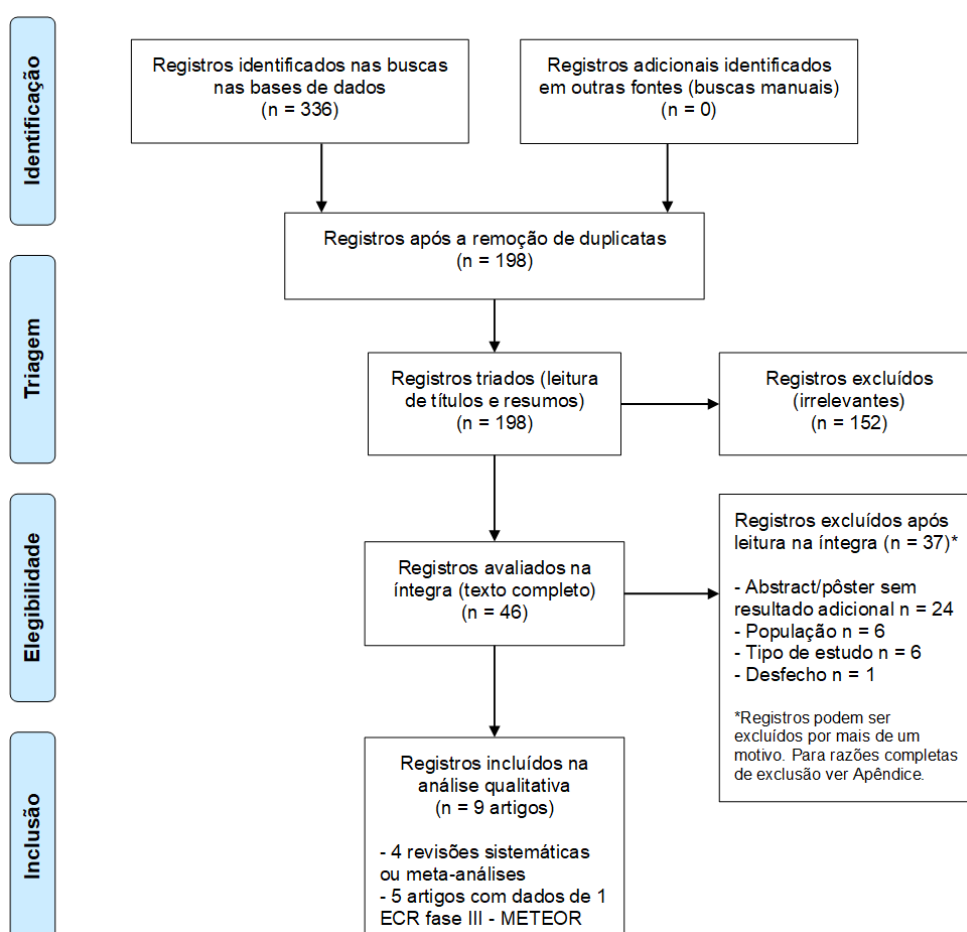


TABELA 3. PUBLICAÇÕES INCLUÍDAS PELO PROPONENTE NA REVISÃO DA LITERATURA APÓS AVALIAÇÃO DO TEXTO COMPLETO.

Autores	Publicação	Ano	Referência
Estudos Clínicos			
METEOR	The New England journal of medicine	2015	(CHOUEIRI et al., 2015)
METEOR	The Lancet Oncology	2016	(CHOUEIRI et al., 2016)
METEOR	Journal of clinical oncology	2018	(ESCUДИER et al., 2018)
METEOR	British journal of cancer	2018	(MOTZER et al., 2018)
METEOR	British journal of cancer	2018	(POWLES et al., 2018)
Revisão Sistemática			
Amzal et al.	PLoS One	2017	(AMZAL et al., 2017)
Edwards et al.	Health technology assessment	2018	(EDWARDS et al., 2018)
Hale et al.	Journal of geriatric oncology	2019	(HALE et al., 2019)
Wiecek et al.	PLoS One	2016	(WIECEK; KARCHER, 2016)

5.2. Avaliação crítica da demanda

A proposta consiste na inclusão do levomalato de cabozantinibe para o tratamento do carcinoma de células renais avançado ou metastático. Para a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica, o parecerista utilizou como base o roteiro disponível no **ANEXO 1**.

Pergunta PICO proposta:

A estratégia PICO apresentada pelo proponente no **Quadro 1** está parcialmente adequada. Fatores a ser considerados:

- Embora tenha apresentado pergunta estruturada de acordo com o acrônimo PICO, o proponente não definiu quais seriam os desfechos de eficácia considerados para inclusão e análise nas bases de dados e não delimitou comparadores atualmente disponíveis no rol da ANS.
- O proponente não definiu um comparador fixo, o que de certa forma aumenta a sensibilidade da estratégia de busca.
- O proponente alocou “meta-análise” como um desenho de estudo, porém este é um método estatístico capaz de agrupar dados em estudos em revisões sistemáticas e não deve ser considerada como desenho de estudo (BAKER; WHITE; CAPPELLERI; KLUGER *et al.*, 2009).

- O proponente realizou a busca em três bases de dados, estando de acordo com o recomendado pelo R-AMSTAR.
- O vocabulário controlado específico para cada base de dados foi utilizado somente no Medline via PubMed. Para as demais bases de dados utilizou-se apenas o vocabulário livre, quando existe a opção de mesclar palavras-chave a descritores padronizados nas demais bases pesquisadas (DeCS para LILACS e MeSH para *Cochrane Library*).
- O proponente reportou que não usou qualquer tipo de filtro. Entretanto, na estratégia de busca da base Medline via PubMed contam filtros não validados para ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas. Deste modo, as estratégias apresentaram diferenças entre bases de dados e não houve justificativa.
- Segundo o proponente, buscas foram realizadas no Google® e em outras fontes. Entretanto, não foram fornecidas as palavras chaves para a busca do Google® e nem informações adicionais sobre as outras fontes. De qualquer maneira, a busca do Google® não poderia ser replicada devido ao algoritmo não padronizado. Deste modo, foram analisadas apenas as buscas nas bases de dados anteriormente citadas.
- O processo de seleção da evidência foi apresentado em um fluxograma adaptado do PRISMA, aparentemente tendo sido condensadas as etapas de exclusão de duplicatas e seleção por títulos e resumos.

Para não haver confusão durante a leitura, o parecerista reproduziu a busca já adaptando os termos, por exemplo, incluindo os termos MeSH ou DeCS que o proponente não incluiu. A busca foi reproduzida com filtro 25 de setembro de 2018 e atualizada com filtro de 04 de maio de 2019, considerando a data limite de publicação proposta pela ANS. A comparação entre os resultados fornecidos e localizados pelos proponentes pode ser vista no **Quadro 2** a seguir:

QUADRO 2. RESULTADOS DAS BASES DE DADOS.

Base de dados	Resultados localizados		
	Proponente (Busca realizada em 25 de setembro de 2018)	Parecerista (Busca adaptada, realizada com filtro para 25 de setembro de 2018)	Parecerista (Busca adaptada, realizada com filtro para 04 de maio de 2019)
PubMed	119	121	125
LILACS	148	152	154
Cochrane	69	69 (trials)	69 (trials)
TOTAL	336	342	348

Não houve grande diferença entre os resultados localizados nas bases de dados de acordo com o proponente e o parecerista. Assim como nas buscas realizadas pelo proponente, as estratégias de busca contemplaram apenas os elementos P e I da pergunta PICO. Embora seja mais abrangente, esta abordagem reduz as chances de perda de estudos relevantes. Nos **Quadros 3 e 4** abaixo, encontram-se as estratégias de busca propostas pelo proponente e pelo parecerista, respectivamente.

QUADRO 3. ESTRATÉGIA DE BUSCA NAS BASES DE DADOS APRESENTADAS PELO PROPONENTE.

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

Base de dados	Estratégia de busca e data	Resultados
	#1 and #2 and #3 Data da busca: 25/09/2018	
Cochrane Library	(Cabozantinib OR "XL 184" OR "BMS 907351"):ti,ab,kw AND ("renal cell carcinoma" OR "Grawitz tumor" OR nephrocarcinoma OR "collecting duct carcinoma" OR "renal cell cancer" OR RCC OR "renal adenocarcinoma" OR hypernephroma):ti,ab,kw Data da busca: 25/09/2018	69
LILACS	(tw:(Cabozantinib) AND (tw:(renal OR kidney))) Data da busca: 25/09/2018	148
Total		336

QUADRO 4. ESTRATÉGIA DE BUSCA NAS BASES DE DADOS APRESENTADAS PELO PARECERISTA.

Base de dados	Estratégia de busca e data	Resultados
PubMed	("2019/05/04"[Date - Publication]) AND (Cabozantinib[TIAB] OR "XL 184"[TIAB] OR "BMS 907351"[TIAB] OR cabozantinib [Supplementary Concept]) AND renal cell carcinoma[Title/Abstract]) OR RCC[Title/Abstract]) OR "Grawitz tumor"[Title/Abstract]) OR hypernephroma[Title/Abstract]) OR nephrocarcinoma[Title/Abstract]) OR "nephroid carcinoma"[Title/Abstract]) OR "hypernephroid carcinoma"[Title/Abstract]) OR "Collecting Duct Carcinoma"[Title/Abstract]) OR "renal adenocarcinoma"[Title/Abstract]) OR ((renal[Title/Abstract] AND "cell cancer")[Title/Abstract])) OR ((kidney[Title/Abstract] AND cancer)[Title/Abstract])) OR ((kidney[Title/Abstract] AND carcinoma)[Title/Abstract])) OR "Carcinoma, Renal Cell"[MeSH Terms]) AND (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) OR "systematic review"[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MH] OR Review[Publication Type] OR "meta-analysis"[TIAB] OR "meta analyses"[TIAB] OR "meta-analyzes"[TIAB] OR "Meta-Analysis as Topic"[MH] OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) Filtro da data da busca: 04/05/2019	125
Cochrane Library	(Cabozantinib OR "XL 184" OR "BMS 907351"):ti,ab,kw AND ("renal cell carcinoma" OR "Grawitz tumor" OR nephrocarcinoma OR "collecting duct carcinoma" OR "renal cell cancer" OR RCC OR "renal adenocarcinoma" OR hypernephroma):ti,ab,kw Filtro da data da busca: 04/05/2019	69 Trials: 69
LILACS	(tw:(Cabozantinib) AND (tw:(renal OR kidney))) Filtro da data da busca: 04/05/2019	154

Base de dados	Estratégia de busca e data	Resultados
	Total	348

Estudo incluído pelo proponente:

Dos 46 artigos avaliados pela leitura na íntegra pelo proponente, nove registros foram elegíveis para extração de dados, sendo que desses quatro são revisões sistemáticas ou meta-análises sobre o tema (AMZAL et al., 2017; EDWARDS et al., 2018; HALE et al., 2019; WIECEK; KARCHER, 2016) e os outros cinco representam um único ensaio clínico randomizado (ECR) denominado METEOR (*A Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma*) (CHOUEIRI et al., 2015, 2016; ESCUDIER et al., 2018; MOTZER et al., 2018; POWLES et al., 2018). Considerando a data limite de publicação proposta pela ANS (04/05/2019), a busca do parecerista recuperou um total de 348 referências, das quais 20 eram duplicatas. Ao todo, 328 referências foram triadas por meio da leitura do título e do resumo e 15 pelo texto completo. O novo fluxograma de seleção dos estudos pode ser visto na **Figura 4** e a lista de estudos excluídos, com a justificativa pode ser vista no

Quadro 5.

FIGURA 4. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS.

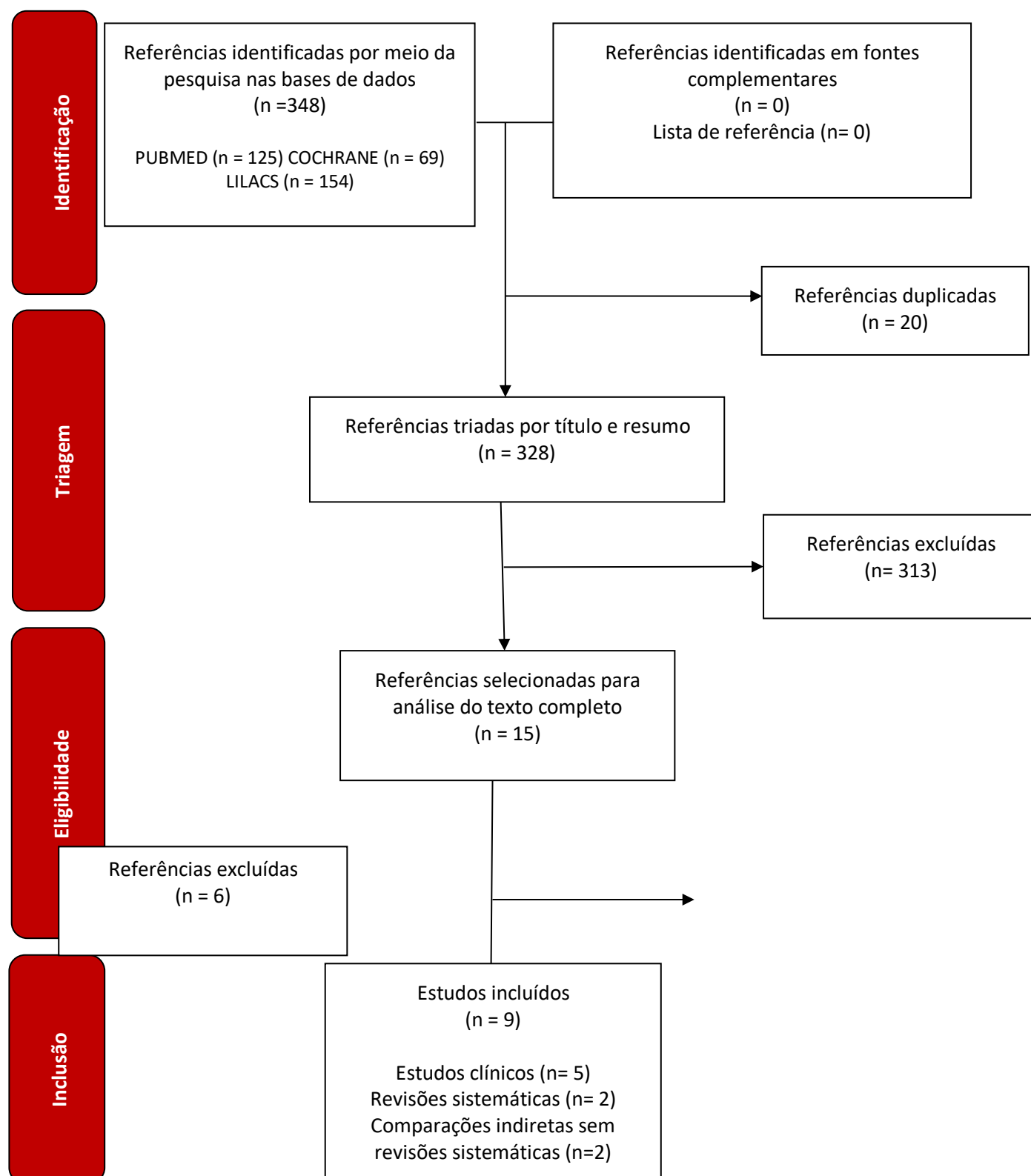


Tabela 5. Estudos excluídos e motivos.

Estudo	Status	Motivo
(HE; YAO, 2017)	Excluído	População: pacientes virgens de tratamento (sem uso prévio de VEGFR)
(LI et al., 2018)	Excluído	População: pacientes virgens de tratamento (sem uso prévio de VEGFR)
(AL-SALAMA; KEATING, 2016)	Excluído	Tipo de estudo: revisão narrativa
(SCHMIDT et al., 2018)	Excluído	População: pacientes virgens de tratamento (sem uso prévio de VEGFR)
(WALLIS et al., 2018)	Excluído	População: pacientes virgens de tratamento (sem uso prévio de VEGFR)
(WALLIS et al., 2018)	Excluído	Tipo de estudo: comentário

5.3. Resultados dos estudos incluídos

Descrição dos estudos

Ensaio clínico randomizado:

- **Estudo METEOR**

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

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

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

Os resultados clínicos do estudo METEOR foram publicados em cinco artigos científicos principais pelo grupo de pesquisadores (CHOUEIRI et al., 2015, 2016; ESCUDIER et al., 2018; MOTZER et al., 2018; POWLES et al., 2018). Os artigos publicados por Choueiri (CHOUEIRI et al., 2015, 2016) se referem aos principais resultados do estudo com média de acompanhamento dos pacientes de 18 meses para SLP e 28 meses para SG. O estudo de Motzer (MOTZER et al., 2018) é um acompanhamento prolongado dos pacientes (*long term follow-up*), que apresenta resultados do ano de 2016 (acompanhamento de 30 meses). Já os artigos de Escudier e Powles (ESCUDIER et al., 2018; POWLES et al., 2018) são subanálises dos desfechos clínicos do METEOR, baseados nos tipos de metástases dos pacientes (foco em metástase óssea) ou nos tratamentos prévios utilizados (sunitinibe, pazopanibe, anti-PD-1/PD-L1).

Revisões Sistemáticas:

Todos os dados para análise da eficácia e segurança comparativa do cabozantinibe são do estudo METEOR, já previamente descrito. As diferenças entre os estudos são em relação aos tipos de análises estatísticas e subanálises conduzidas, e comparadores utilizados.

- **Amzal et al., 2017**

A revisão sistemática com meta análise em rede conduzida por Amzal et al (AMZAL et al., 2017) teve como objetivo avaliar a SLP e SG do cabozantinibe comparado com everolimo, nivolumabe, axitinibe, sorafenibe e placebo (melhor suporte de cuidado – *best supportive care*) em pacientes com RCC avançado que progrediram após uso prévio de inibidor tirosina quinase VEGFR.

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

Para análises estatísticas (síntese quantitativa), foi utilizada meta-análise em rede (network meta-analysis) do tipo Bayesiana. A medida de efeito utilizada foi hazard ratio (HR) reportada com intervalo de credibilidade (IC) de 95%. Os modelos (fixos e randômicos) foram estimados com uso de Markov

Chain Monte Carlo (MCMC) por meio do software WinBUGs. Foram também avaliadas convergência dos modelos e qualidade do ajuste (*goodness of fit*).

- **Edwards et al., 2018**

Edward et al (EDWARDS et al., 2018) avaliariam a efetividade clínica e custo-efetividade do axitinibe, cabozantinibe, everolimo, nivolumabe, sunitinibe e placebo (BSC) em pacientes adultos com RCC avançado ou metastático previamente tratados com inibidor VEGFR. Os desfechos avaliados quantitativamente foram SLP, SG e taxa de resposta objetiva (TRO). Eventos adversos e qualidade de vida foram sumarizados narrativamente.

O método utilizado para síntese quantitativa foi meta-análise em rede por comparação múltipla Bayesiana MTC (*multiple treatment comparison*) utilizando MCMC (WinBUGS). Todos os desfechos foram considerados independentemente. O HR foi utilizado como medida de efeito para sumarizar os desfechos SLP e SG, enquanto que odds ratio (OR) foi utilizado para TRO.

- **Hale et al., 2019**

Hale et al, 2019 (HALE et al., 2019) conduziram meta-análises em rede pelo método Bayesiano para cada desfecho, sendo utilizado modelo MCMC (software R e Stan) tanto para avaliação das terapias de primeira linha como para aquelas de segunda linha (em pacientes com falha prévia a inibidor VEGFR).

Os desfechos avaliados foram SLP E SG. Foram também calculadas as probabilidades de cada terapia ser a melhor ou pior para os desfechos SG e SLP. As medidas de efeito foram reportadas como HR e com ICr de 95%. As terapias de segunda linha avaliadas foram: axitinibe, cabozantinibe, everolimo, nivolumabe ou sorafenibe, comparadas contra placebo.

- **Wiecek et al., 2016**

Wiecek et al, 2016 (WIECEK; KARCHER, 2016) compararam a SG entre nivolumabe e cabozantinibe a partir de dois estudos pivotais em pacientes com RCC avançado ou metastático que falharam com terapia prévia (inibidor VEGFR). Uma comparação indireta tradicional utilizando método de Bucher foi inicialmente conduzida (modelo fixo). No entanto, outros modelos com meta-análise em rede paramétrica Bayesiana foram implementados com os dados de SG obtidos a partir das curvas de Kaplan-Meier relatadas nos dois estudos primários, considerando, assim, variações de risco ao longo do tempo. Medidas de efeito foram reportadas como HR e ICr 95%. Diferentes distribuições e parâmetros foram assumidos para cada modelo (software utilizado: WinBUGS).

Resultados de eficácia e segurança

Os resultados dos estudos incluídos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva.

Sobrevida global: definido como o tempo entre a randomização e a morte por qualquer causa.

- **Estudo METEOR**

Até dezembro de 2015, a duração média de acompanhamento dos pacientes para os desfechos de SG e segurança foi de 18,7 meses [(intervalo interquartil – IIQ): 16,1-21,1] para cabozantinibe e de 18,8 meses (IIQ: 16,0-21,2) para everolimo. A SG mediana foi de 21,4 meses [intervalo de confiança (IC) 95%: 18,7 meses – não estimado) para cabozantinibe e de 16,5 meses (IC 95%: 14,7-18,8) para everolimo com um *hazard ratio* (HR) de 0,66 (IC 95%: 0,53-0,83; $p < 0,0001$).

Na extensão deste ECR (MOTZER et al., 2018) 11% dos pacientes cabozantinibe ($n=36/330$) e 2,4% dos pacientes everolimo ($n=8/328$) permaneceram em tratamento (acompanhamento médio de 28 meses; IIQ = 25-30). A SG foi de 21,4 meses para cabozantinibe e 17,1 meses para everolimo com um total de 430 mortes ($n=198$ para cabozantinibe e $n=232$ para everolimo), mantendo-se favorável ao uso de cabozantinibe (HR = 0,70; IC 95%: 0,58-0,85; $p=0,0002$). Estimativas de referência de SG foram de 44% para cabozantinibe *versus* 34% para everolimo em 24 meses e de 35% *versus* 25% em 30 meses, respectivamente.

Análises de subgrupo de SG de acordo com a estratificação de fatores da doença demonstraram resultados consistentes com as análises originais da população total, favorecendo o uso de cabozantinibe em praticamente todos os cenários (ANEXO 2).

- **Amzal et al., 2017**

A revisão sistemática conduzida por Amzal et al (AMZAL et al., 2017) considerou cinco ECR para análise quantitativa, incluindo uma publicação do estudo METEOR (CHOUEIRI et al., 2016). De maneira geral, os resultados da meta-análise em rede e da curva paramétrica evidenciaram melhora significativa da SG apenas quando comparado ao everolimo (HR = 0,66 [0,53 a 0,83]).

- **Edwards et al., 2018**

Na meta-análise em rede de Edwards et al., (EDWARDS et al., 2018) o cabozantinibe apresentou sobrevida global mais longa somente quando comparado ao everolimo (HR = 0,66, ICr 95%: 0,53 a 0,82), apresentando maior probabilidade de ser o tratamento mais efetivo em termos de prolongamento de SG (72,31%).

- **Wiecek et al., 2016**

O estudo METEOR foi incluindo para avaliação do cabozantinibe. O método Bucher (modelo fixo) não evidenciou diferenças estatisticamente significantes entre cabozantinibe e nivolumabe em SG (HR = 1,09; IC 95%: 0,77-1,54). No entanto, os outros quatro modelos construídos (log-logístico; Weibull; Gompertz; exponencial) apresentam HR variável ao longo do tempo e demonstraram melhores ajustes de dados do que o modelo fixo. Em geral, nesses modelos mais ajustados, o cabozantinibe apresentou uma probabilidade inicial mais favorável de ser a melhor terapia. Porém, há uma tendência inversa que favorece o nivolumabe após certo período de tempo, dependendo de cada modelo (>5 meses). No modelo log-logístico a probabilidade inicial de o cabozantinibe apresentar um HR superior ao nivolumabe para SG foi de 54%, sendo reduzida para 41,5% no 24º mês. No entanto, as diferenças de SG ajustadas entre os dois tratamentos são pequenas. O cabozantinibe parece ser uma melhor opção terapêutica inicial, principalmente para pacientes com pior prognóstico.

- **Hale et al., 2018**

Com relação ao desfecho SG, a comparação cabozantinibe *versus* placebo apresentou valores HR = 0,52 (IC 95%: 0,21-1,33) e HR = 0,62 (IC 95%: 0,33-1,19) para pacientes idosos e não idosos, respectivamente. Porém, essa terapia ainda tem as maiores probabilidades de ser a melhor em ambos os cenários (90,3% e 93,4%, respectivamente)

Sobrevida livre de progressão: A sobrevida livre de progressão foi avaliada a partir da data de administração da primeira dose do medicamento até a data em que foi detectada progressão da doença ou óbito.

- **Estudo METEOR**

No estudo conduzido por (CHOUEIRI et al., 2015), o cabozantinibe melhorou significativamente a SLP com um HR de 0,51 (IC 95%: 0,41-0,62; $p < 0,0001$) comparado com everolimo. Considerando as subanálises publicadas por Escudier (ESCUДИER et al., 2018), uma avaliação dos pacientes com RCC

com metástase basal óssea foi realizada. Ao todo, 77 pacientes do grupo cabozantinibe e 65 do grupo everolimo foram analisados. Novamente aqui, os valores de SLP foram superiores para cabozantinibe comparado com everolimo (7,4 meses *versus* 2,7 meses, respectivamente; HR = 0,33; IC 95%: 0,21-0,51; $p < 0,001$).

- **Amzal et al., 2017**

De maneira geral, os resultados da meta-análise em rede e da curva paramétrica favorecem o uso do cabozantinibe, que se mostrou superior aos demais comparadores com maiores probabilidades de SLP durante o período de três anos analisados. O cabozantinibe foi relacionado com melhora significativa da SLP comparado a todas as demais terapias:

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

- **Edwards et al., 2018**

Os resultados da revisão sistemática conduzida por Edwards et al., (EDWARDS et al., 2018) mostram que o cabozantinibe tem SLP mais longa que o everolimo (HR = 0,51; IC 95%: 0,41-0,63) e ambos os tratamentos são melhores que o placebo. Tanto o cabozantinibe (HR = 0,66; IC 95%: 0,53-0,82) quanto o nivolumabe (HR = 0,73; IC 95%: 0,60-0,89) apresentam SG mais longos que o everolimo.

- **Hale et al., 2018**

No cenário de segunda linha de tratamento, o cabozantinibe foi a terapia mais eficaz para pacientes idosos com valores para SLP de HR = 0,15 (IC 95%: 0,08-0,28) *versus* placebo e probabilidades de 77,2% de ser a melhor opção. Em pacientes com idade inferior a 65 anos, a SLP de cabozantinibe versus placebo foi de HR = 0,16 (IC 95%: 0,10-0,27), com uma probabilidade ainda maior (94,4%) de ser a melhor terapia.

Taxa de resposta objetiva: Este indicador de eficácia foi composto pela soma da taxa de resposta completa + taxa de resposta parcial. Taxa de resposta completa: Desaparecimento de todas as lesões alvo não nodais, além disso, qualquer linfonodo patológico designado como lesão alvo deve ter uma

redução no eixo curto para <10 mm. Taxa de resposta parcial: Pelo menos uma redução de 30% na soma do diâmetro de todas as lesões alvo, tomando como referência a soma basal dos diâmetros.

- **Estudo METEOR**

Maior proporção de pacientes do grupo cabozantinibe apresentaram resposta objetiva quando comparado ao everolimo em 18 meses (21% vs. 5%, respectivamente, $p<0,0001$). Estes resultados se mantiveram na avaliação aos 28 meses de seguimento (17% vs. 3%, respectivamente, $p<0,0001$) (CHOUEIRI et al., 2015, 2016).

- **Edwards et al., 2018**

Os resultados da revisão sistemática conduzida por Edwards et al. (EDWARDS et al., 2018) mostram que a TRO de todos os tratamentos (everolimo, cabozantinibe e nivolumabe) foram estatisticamente superiores ao placebo. O uso de cabozantinibe resultou em aumento da chance de apresentar resposta objetiva (OR = 6,67; IC 95%: 3,28-12,78).

Segurança: Eventos adversos (EA) avaliados em termos de tipo, frequência e gravidade. Os EAs foram avaliados de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos do *National Cancer Institute*, versão 4.0, e classificados de acordo com o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias.

- **Estudo METEOR**

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

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

versus n=53 [17%]); hiperglicemia (n=3 [1%] *versus* n=16 [5%]), hipomagnesemia (n=16 [5%] *versus* nenhum caso).

Eventos adversos sérios de grau 3 ou superior ocorreram em 130 pacientes (39%) do grupo cabozantinibe comparado com 129 (40%) do grupo everolimo sendo os principais: dor abdominal (n=9 [3%] *versus* n=3 [1%]); efusão pleural (n=8 [2%] *versus* n=7 [2%]); pneumonia (n=7 [2%] *versus* n=13 [4%]); embolia pulmonar (n=7 [2%] *versus* n=1 [<1%]); anemia (n=5 [2%] *versus* n=10 [3%]); dispneia (n=4 [1%] *versus* n=10 [3%]).

Durante o estudo, ocorreram 26 (8%) mortes de pacientes do grupo cabozantinibe e 25 (8%) do grupo everolimo, sendo a maioria relacionada à progressão da doença. Uma morte relacionada ao tratamento ocorreu no grupo cabozantinibe (causa não especificada) e duas no grupo everolimo (aspergilose infecciosa e pneumonia).

Reduções de doses foram necessárias em 206 pacientes (62%) em uso de cabozantinibe em 80 (25%) em uso de everolimo. A dose mediana diária foi de 43 mg (IIQ: 36-56) para cabozantinibe e de 9 mg (IIQ 7-10) para o everolimo.

Descontinuações de tratamento devido a eventos adversos foram reportadas em 40 (12%) e 34 (11%) pacientes, respectivamente, sendo a razão mais comum para descontinuação, em ambos os grupos, a progressão da doença. Após a descontinuação dos tratamentos, n=181 pacientes (55%) do grupo cabozantinibe e n=165 (50%) do grupo everolimo receberam uma terapia sistêmica anticâncer subsequente.

TABELA 11. PRINCIPAIS EVENTOS ADVERSOS REPORTADOS NO ESTUDO METEOR.

	Cabozantinibe (n=331)			Everolimo (n=322)		
	Graus ½	Grau 3	Grau 4	Grau 1/2	Grau 3	Grau 4
Qualquer evento adverso	70 (21%)	210 (63%)	25 (8%)	103 (32%)	167 (52%)	26 (8%)
Diarreia	206 (62%)	43 (13%)	0	85 (26%)	7 (2%)	0
Fadiga	159 (48%)	36 (11%)	0	130 (40%)	24 (7%)	0

Náusea	158 (48%)	15 (5%)	0	92 (29%)	1 (<1%)	0
Diminuição no apetite	146 (44%)	10 (3%)	0	111 (35%)	3 (1%)	0
Síndrome eritrodismetesia palmar-plantar	115 (35%)	27 (8%)	0	16 (5%)	3 (1%)	0
Vômito	106 (36%)	7 (2%)	0	44 (14%)	3 (%)	0
Diminuição de peso	105 (32%)	9 (3%)	0	42 (13%)	0	0
Constipação	89 (27%)	1 (<1%)	0	64 (20%)	1 (<1%)	0
Disgeusia	80 (24%)	0	0	30 (9%)	0	0
Hipotireoidismo	76 (23%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Hipertensão	73 (22%)	49 (15%)	0	14 (4%)	12 (4%)	0
Disfonia	68 (21%)	2 (1%)	0	16 (5%)	0	0
Tosse	67 (20%)	1 (<1%)	0	107 (33%)	3 (1%)	0
Estomatite	65 (20%)	8 (2%)	0	71 (22%)	7 (2%)	0
Inflamação da mucosa	60 (18%)	5 (2%)	0	64 (20%)	10 (3%)	1 (<1%)
Dispneia	56 (17%)	10 (3%)	0	82 (26%)	11 (3%)	3 (1%)
Aumento da aspartato aminotransferase	55 (17%)	5 (2%)	0	19 (6%)	1 (<1%)	0
Dor das costas	54 (16%)	8 (2%)	0	41 (13%)	7 (2%)	0
Rash	52 (16%)	2 (1%)	0	92 (29%)	2 (1%)	0
Astenia	49 (15%)	15 (5%)	0	46 (14%)	8 (2%)	0
Dor abdominal	48 (15%)	8 (2%)	0	27 (8%)	5 (2%)	0
Aumento da alanina aminotransferase	47 (14%)	2 (1%)	1 (<1%)	20 (6%)	1 (<1%)	0
Dor nas extremidades	46 (14%)	5 (2%)	0	31 910%	1 (<1%)	0
Espasmos musculares	45 (14%)	0	0	17 (5%)	0	0
Artralgia	43 (13%)	1 (<1%)	0	46 (14%)	4 (1%)	0
Cefaleia	43 (13%)	1 (<1%)	0	42 (13%)	1 (<1%)	0
Anemia	42 (13%)	19 (6%)	0	73 (23%)	53 (17%)	0
Tontura	41 (12%)	1 (<1%)	0	21 (7%)	0	0
Dispepsia	40 (12%)	1 (<1%)	0	15 (5%)	0	0
Edema periférico	39 (12%)	0	0	70 (22%)	6 (2%)	0
Hipomagnesemia	38 (12%)	6 (2%)	10 (3%)	5 (2%)	0	0
Pele seca	37 (11%)	0	0	35 911%	0	0
Proteinúria	37 (11%)	8 (2%)	0	28 (9%)	2 (1%)	0
Flatulência	33 (10%)	0	0	7 (2%)	0	0
Insônia	32 (10%)	0	0	33 (10%)	1 (<1%)	0
Pirexia	31 (9%)	3 (1%)	0	57 (18%)	2 (1%)	0
Prurido	27 (8%)	0	0	48 (15%)	1 (<1%)	0
Aumento da creatinina no sangue	17 (5%)	1 (<1%)	0	39 (12%)	0	0
Hiperglicidemia	17 (5%)	4 (1%)	0	31 (10%)	7 (2%)	3 (1%)
Hiperglicemia	15 (5%)	2 (1%)	1 (<1%)	46 (14%)	16 (5%)	0
Epistaxe	14 (4%)	0	0	46 (14%)	0	0

- **Edwards et al., 2018**

Os resultados da revisão sistemática conduzida por Edwards et al., (EDWARDS et al., 2018) evidenciaram que os resultados do estudo METEOR não mostram diferenças significativas entre cabozantinibe e everolimo para a maior parte dos eventos.

Avaliação crítica dos estudos clínicos incluídos

Ensaio clínico randomizado

O proponente avaliou a qualidade metodológica dos estudos incluídos utilizando a ferramenta da cochrane *risk of bias* (ROB 2.0) de acordo com o proposto pelas Diretrizes Metodológicas de PTC (BRASIL, 2014). A avaliação da qualidade metodológica do estudo METEOR demonstra, de maneira geral, um baixo risco de viés. Segundo a avaliação do proponente, o estudo foi randomizado com método adequado. Apesar do desenho aberto, ou seja, sem cegamento (alto risco de viés de desempenho), principalmente em função das características da doença (câncer raro), a avaliação e reporte dos desfechos foram feitas de maneira objetiva, tendo baixa probabilidade de terem sido influenciados pelos pesquisadores. Não foram observados pelo proponente problemas com relação ao viés de atrito, porém, o reporte de resultados de alguns desfechos não está claro. O proponente reportou que o estudo pode conter um viés adicional (outras fontes de viés) por ter sido financiado pela indústria farmacêutica ou apresentar conflitos de interesse por parte dos pesquisadores (Exelixis). O parecerista refez a avaliação do ECR e discorda da avaliação apresentada pelo proponente. O estudo apresentou alto risco de viés pelo fato de ser *open label* e por questões incertas sobre dados incompletos de desfechos. A representação gráfica da avaliação do risco de viés consta no ANEXO 3.

Revisão sistemática

A qualidade metodológica das revisões e meta-análises foi avaliada pelo proponente por meio da ferramenta R-AMSTAR. Os dois estudos contendo revisão sistemática com meta-análise obtiveram uma maior pontuação (média 37 pontos que representa 84% da pontuação máxima), uma vez que descreveram com mais detalhes o desenho da revisão sistemática (incluindo acrônimo PICOS, critérios de elegibilidade, processo de triagem e extração de dados dos estudos primários – questões 1-5). Os outros dois estudos publicados apenas como meta-análises tiveram uma pontuação média de 17,5 pontos (alcançando 40% da pontuação máxima). Avaliação do risco de viés e qualidade dos estudos primários (questões 7, 8 e 10) foram pouco reportados (menos de 50% dos estudos). Porém, todos os estudos descreveram apropriadamente os métodos estatísticos utilizados e principais resultados encontrados (questão 9). O parecerista refez a avaliação do ECR e concorda com a avaliação apresentada pelo proponente. A representação gráfica da avaliação do risco de viés consta no ANEXO 3.

Qualidade da evidência

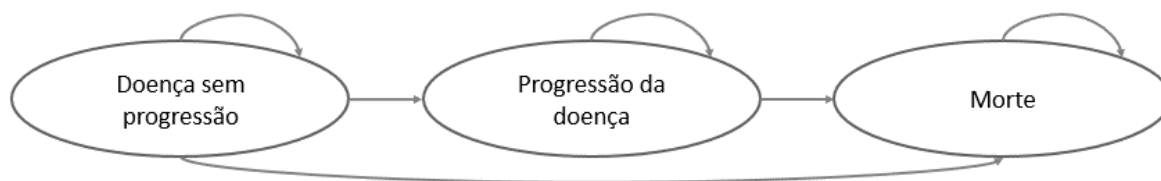
Em relação à avaliação global da evidência por desfecho segundo a metodologia GRADE (ANEXO 6), a qualidade da evidência para a comparação cabozantinibe versus everolimo foi baixa para SLP e moderada para SG, TRO e segurança. Para a comparação cabozantinibe versus placebo e cabozantinibe versus nivolumabe a qualidade da evidência foi baixa para ambas em todos os desfechos avaliados (SG e SLP).

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade, que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no **Anexo 2** do presente documento.

- Na análise de custo-efetividade, a intervenção (levomilato de cabozantinibe) foi comparada ao **nivolumabe**, considerada pelo proponente como a única opção disponível no sistema suplementar para o tratamento em 2ª linha.
- Foi apresentado um modelo com ciclos semanais em um horizonte temporal de 20 anos. O proponente refere que a duração do ciclo está de acordo com outros modelos existentes, mas não apresenta justificativa pela qual esse período é considerado adequado. Dada a duração curta dos ciclos, não foi feita correção de meio-ciclo.
- Foram utilizados os QALY (do inglês, *Quality Adjusted Life Years* – Anos de Vida Ajustados por Qualidade), obtidos a partir das estimativas de Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) disponíveis na literatura.
- A taxa de desconto de 5% foi atribuída aos custos e resultados de eficácia, de acordo com a diretriz brasileira de desenvolvimento de análises econômicas completas.
- O curso da doença foi simulado utilizando um modelo de Markov que considera três estados de saúde: 1. Sem progressão, em tratamento de 2ª linha; 2. Progressão após o tratamento; e 3. Morte.
- Esses estados de saúde são modelados ao longo do tempo a partir das curvas de OS e de PFS obtidas a partir dos estudos das alternativas estudadas. A Figura 5 representa visualmente esse tipo de modelo.

FIGURA 5. ESTRUTURA DO MODELO MARKOV.



- Os eventos adversos foram incluídos no modelo se estivessem no grau 3 ou 4 e atingissem uma frequência de 1% ou mais entre os pacientes que recebiam cabozantinibe ou nivolumabe. Isso foi para capturar eventos adversos com frequência e custo clinicamente significativos. Os dados sobre a frequência de cada evento adverso para os doentes que receberam cabozantinibe foram obtidos a partir dos dados do estudo METEOR.
- Foram contemplados custos diretos de tratamento, compreendendo todos os custos aplicáveis às operadoras de saúde suplementar.
- Os seguintes recursos foram considerados relevantes à avaliação: 1. Medicamentos e custos de administração; 2.Procedimentos; 3.Exames; 4. Materiais; 5.Atos médicos; 6.Taxas aplicáveis.
- Os preços utilizados foram os preços de fábrica, com cálculo de 18% de ICMS, apresentados na lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foi utilizada a atualização de abril de 2019. Para medicamentos com várias apresentações disponíveis, foi considerada a média do preço CMED 18% ICMS.
- Os custos totais por cada comparador estão representados na Tabela 4. No tempo horizonte considerado, o custo do tratamento total foi de R\$ 513.984 para o Cabometyx® (Cabozantinibe) e de R\$ 543.243 para o comparador Nivolumabe. Assim, a diferença em custo foi de R\$ - 29.259.

TABELA 4. CUSTOS POR TRATAMENTO NO MODELO ECONÔMICO.

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

- A estimativa de QALY por comparador está considerada na Tabela 5. No tempo horizonte considerado, a qualidade de vida total foi de 1,139 QALY para o Cabometyx® (Cabozantinibe) e de 1,026 QALY para o comparador nivolumabe. Assim, a efetividade incremental foi de 0,113 QALY.

TABELA 5. QUALIDADE DE VIDA POR TRATAMENTO NO MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE.

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

- Com base nos custos e QALY estimados para cada estratégia, o proponente obteve os resultados de RCEI. Entretanto, apenas foi indicado que o cabozantinibe é a estratégia dominante, sem fornecer o resultado do cálculo (Tabela 6). O proponente provavelmente apresentou os resultados deste modo, considerando que os custos incrementais do medicamento indicam que o cabozantinibe é a estratégia menos onerosa.

TABELA 6. VALORES INCREMENTAIS E RCEI.

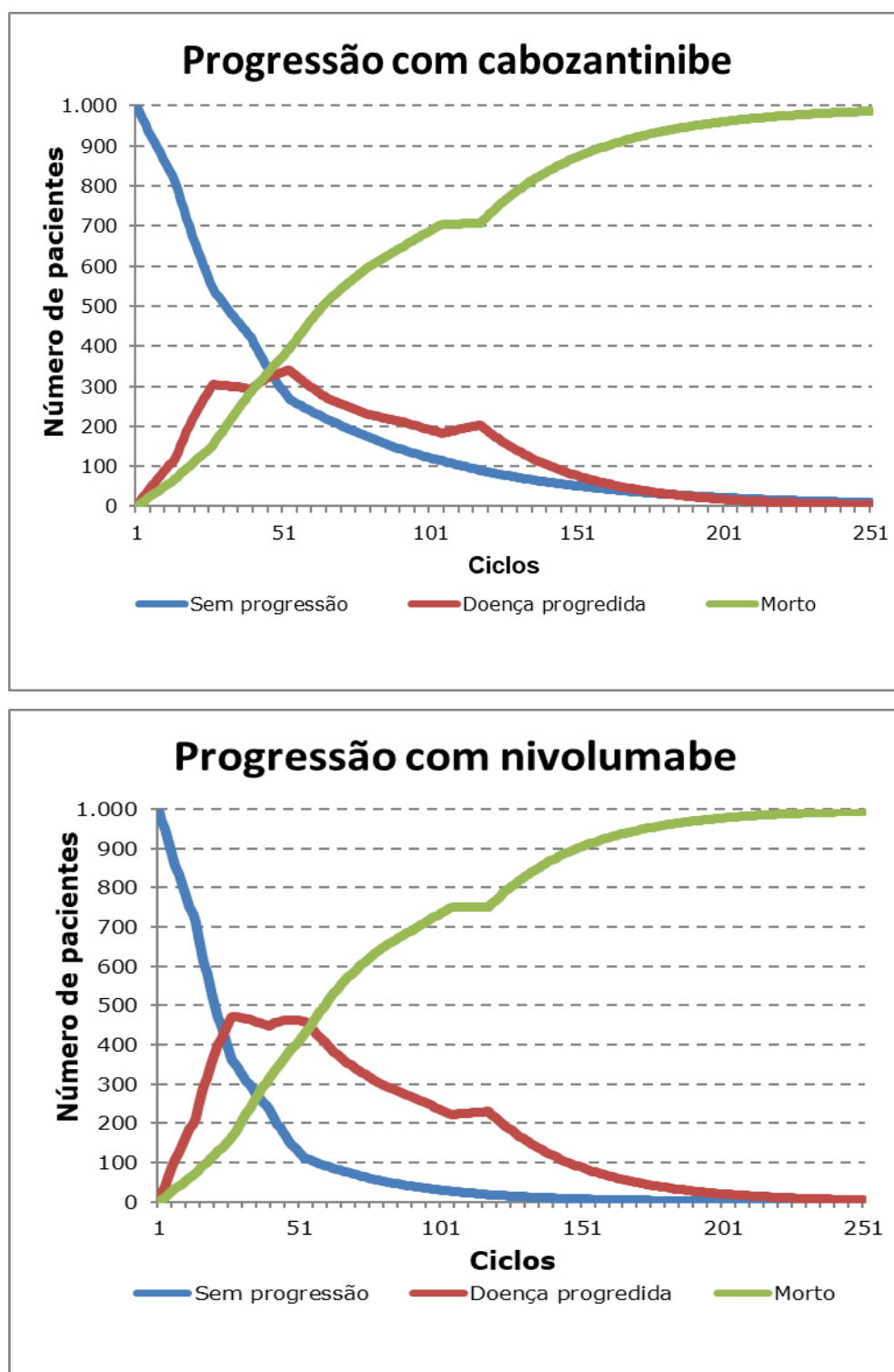
	Custos incrementais (R\$)	LY incrementais	QALYs incrementais	RCEI (R\$) vs. base (QALY)	RCEI (R\$) vs. incremental (QALY)
Cabozantinibe vs. Nivolumabe	-36.281	0,129	0,113	Dominante	Dominante

- O cabozantinibe, após um ano de tratamento, resulta em menor proporção de pacientes que apresentam progressão de doença ou evoluem a óbito, resultando em menores custos totais de para esta estratégia (Tabela 7).

TABELA 7. PROPORÇÃO DE PACIENTES APÓS 1 ANO.

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

FIGURA 6 PROGRESSÃO POR CICLO COM CABOZANTINIBE E NIVOLUMABE



Não foram apresentados resultados de análises de sensibilidade determinística ou probabilística.

- Inicialmente, o uso de frequências de eventos adversos derivados dos estudos clínicos METEOR e CheckMate adiciona incerteza sobre a capacidade de comparação entre esses valores.
- O uso de microcusteio para cálculo dos custos de tratamento, administração e manejo dos estados de saúde desconsidera variações de custos entre operadoras de saúde. Ademais, a análise envolveu apenas dois especialistas (um médico e uma enfermeira). Considerou-se um número pequeno de pessoas envolvidas que, embora tenham experiência em hospitais privados, não se sabe se as estimativas realizadas representariam fidedignamente a realidade dos diferentes serviços de oncologia credenciados.
- A premissa de uso de nivolumabe nos pacientes com progressão da doença no modelo é feita devido à ausência de aprovação em rol das alternativas de tratamento.
- Dada a ausência de dados de distribuição de eventos adversos ao longo do tempo, os custos de eventos adversos são aplicados no ciclo 1.
- A premissa de progressão para tensesolimo para pacientes com progressão da doença com uso de cabozantinibe ou nivolumabe é feita devido ao uso em linhas anteriores das alternativas de tratamento aprovadas em rol.
- Devido à ausência de valores de utilidade de pacientes com carcinoma renal com cada um dos eventos adversos do modelo, alguns valores foram derivados de perda de utilidade causada por eventos em pacientes com carcinoma pulmonar.
- Não foram apresentados os parâmetros de efetividade utilizados no caso base.
- Embora o proponente tenha apresentado a metodologia para análises de sensibilidade determinística e probabilística (DSA e PSA, respectivamente), estas análises não foram apresentadas. Ainda em relação a estas análises, para realização da PSA, o proponente refere adotar valores de limiar de disposição a pagar predeterminados. Entretanto, estes valores não foram especificados.

A análise de custo-efetividade considerou diversas premissas e apresenta falhas em relação ao relato da metodologia empregada, tornando o modelo incerto e gerando dúvidas quanto à sua robustez. Deste como, deve-se ter cautela ao avaliar seus resultados.

5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo

Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no **Anexo 4** do presente documento.

- O proponente apresentou uma AIO com dois cenários: um de referência, que representa o panorama atual, em que todos os pacientes receberiam nivolumabe, por ser a única opção disponível no rol da ANS; e um cenário alternativo, que considera a incorporação do cabozantinibe, com quotas de mercado variáveis.
- As quotas de mercado utilizadas pelo proponente foram provenientes de dados internos da Ipsen, com os quais foram feitas estimativas de *market share*. Nesta proposta, no primeiro ano o cabozantinibe teria uma participação de 10,7%, chegando a aproximadamente 60% ao final de cinco anos. O aumento das quotas de mercado não ocorreria de forma linear ao longo do horizonte temporal (Quadro 5).

QUADRO 5. MARKET SHARE PROPOSTO PRA CABOMETYX® (CABOZANTINIBE).

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

- A estimativa da população considerou parâmetros epidemiológicos e dados de estudos clínicos. A estimativa da população elegível levou em consideração progressão de doença e morte, sendo que os pacientes que permaneciam vivos ao longo dos anos foram contabilizados. A população elegível variou de 376 pacientes no primeiro ano a 543 no último (Quadro 6)

QUADRO 6. POPULAÇÃO ELEGÍVEL A TRATAMENTO DE 2ª LINHA POR ANO.

População elegível a tratamento de 2ª Linha por ano	
Ano	Média
2020	191
2021	376

População elegível a tratamento de 2ª Linha por ano	
2022	526
2023	532
2024	538
2025	543

- Segundo o proponente, o impacto econômico estimado da incorporação do Cabometyx® (Cabozantinibe) no sistema suplementar, dados os parâmetros considerados, é de - R\$ 135.233.064 em cinco anos. O valor anual do impacto variou entre - R\$ 5.745.089 (2021) e - R\$ 38.300.374 (2024). Isto representa uma economia anual média de R\$ 27.046.613 ao sistema de saúde suplementar com a adoção do cabozantinibe (Quadro 7).
- Devido ao uso de taxas de progressão e mortalidade aplicados à incidência da doença, o crescimento do impacto orçamentário não se deu de forma linear. Desse modo, foi observada uma diminuição na economia prevista pela incorporação de cabozantinibe em 2025 devido à diferença de sobrevida e progressão entre este tratamento e o tratamento comparador. É prevista que a diferença de sobrevida e progressão leve a uma estabilização do nível de economia orçamentária em um patamar inferior.
- É também verificado um aumento pronunciado na economia prevista para o sistema durante o aumento progressivo de *Market share* de Cabometyx®. Isso se dá pelo menor custo por paciente de Cabometyx® (cabozantinibe) em relação ao nivolumabe, que mesmo com o maior tempo médio de tratamento, leva a uma economia por paciente.
- Com base nos impactos orçamentários dos cenários de referência e alternativo (Quadros 8 e 9, respectivamente), a incorporação do cabozantinibe resultaria numa economia total de R\$ 135.233.054,00 em cinco anos.

QUADRO 7. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ANUAL

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

QUADRO 8. IMPACTO SEM INCORPORAÇÃO DE CABOMETYX® (CABOZANTINIBE).

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

QUADRO 9. IMPACTO COM INCORPORAÇÃO DE CABOMETYX® (CABOZANTINIBE).

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

Análise crítica do impacto orçamentário

Além das limitações reportadas pelo proponente, pode-se dizer que:

- A proposta considerou apenas pacientes novos que seriam elegíveis ao tratamento com cabozantinibe. Não levou em consideração pacientes já existentes que poderiam receber este tratamento uma vez que ele estivesse disponível.
- A confiabilidade dos dados utilizados no cálculo da população elegível é baixa (estudos com limitações metodológicas e dados baseados em estimativas internacionais);
- Não está claro como as quotas de mercado foram obtidas, já que o proponente não fornece de forma clara a fonte destes dados.
- Não está claro quais os itens/ fatores compõem os custos da progressão da doença, apenas foi mencionado que foi embasado em avaliações do NICE.

Com base no exposto acima, considera-se que a análise de impacto orçamentário esteja imprecisa e deva ser avaliada cautelosamente.

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

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

NICE – Reino Unido

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

O comitê de avaliação da agência concluiu que para a indicação, os comparadores relevantes foram o axitinibe e o nivolumabe. A principal evidência para o cabozantinibe disponível é o estudo clínico randomizado aberto METEOR, que compara o cabozantinibe ao everolimo, portanto foi desenvolvida uma meta-análise em rede para comparar indiretamente os tratamentos (NICE, 2017).

Para a análise de custo-efetividade, foi utilizado um modelo econômico de sobrevida em três estágios, que o comitê considerou apropriado para capturar a história natural da doença. Os estados de saúde incluídos no modelo foram doença pré-progressão, doença progredida e morte. A análise incremental mostrou que o Cabometyx® (cabozantinibe) foi associado a uma relação custo-efetividade incremental (RCEI) que ficou abaixo de GBP 50.000,00 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) adquirida em comparação com o axitinibe. Também notou que, nas análises incrementais, o Cabometyx® (cabozantinibe) era mais eficaz e menos dispendioso que o nivolumabe (NICE, 2017).

CADTH – Canadá

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

PBS – Austrália

Na Austrália, o PBAC recomendou em 2017 a inclusão do Cabometyx® (cabozantinibe) no tratamento do carcinoma de células renais do tipo células claras de estágio IV, com base em custo-minimização

comparado com o nivolumabe. O PBAC considerou que o cabozantinibe possuía uma eficácia não inferior em comparação com o nivolumabe e, embora houvesse possivelmente maior toxicidade associada, esta é manejável e alinhada com a necessidade clínica de uma alternativa à imunoterapia para essa população de paciente.

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

Na análise econômica, foi realizada uma análise de custo-efetividade comparando o cabozantinibe ao everolimo e uma análise de custo-minimização, comparando o cabozantinibe com nivolumabe. O modelo utilizado contemplava três estágios de saúde, que representam a doença pré-progressão, doença progredida e morte (PBAC., 2017).

HAS – França

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

A agência concluiu que o Cabometyx® (cabozantinibe) apresenta um valor clínico adicional em relação ao everolimo dada superioridade em termos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Assim, a HAS recomendou a inclusão do Cabometyx® (cabozantinibe) na lista de produtos reembolsáveis para fornecimento por farmacêuticos e para uso hospitalar (HAS., 2017).

5.7. Implementação

A inclusão do CABOMETYX® levomalato de cabozantinibe no rol da ANS não requer alteração de infraestrutura ou readequação dos serviços de saúde para a sua correta utilização por se tratar de um medicamento oral. CABOMETYX® levomalato de cabozantinibe pode ser administrado pelo próprio paciente, após devida orientação de como o medicamento deve ser utilizado. No entanto, caso ocorra algum evento adverso grave, poderão ser necessárias diárias hospitalares, com administração de medicamentos para controle de sintomas, variando de medicamentos por via oral a transfusões sanguíneas.

Se levomalato de cabozantinibe for aprovado e inserido no rol da ANS, fica restrita a responsabilidade de instituições privadas em disponibilizar este medicamento, conforme indicação e linha de cuidado da doença apresentadas neste documento.

5.8. Considerações finais

As terapias-alvo têm se tornado uma opção para o tratamento de muitos tipos de câncer, principalmente aqueles como RCC, que não respondem bem à quimio ou radioterapias, e ainda representam um dos mais agressivos tumores de foro urológico. Nos casos de tumor localizado e limitado ao rim, primeira abordagem recomendada é a nefrectomia (parcial ou radical), que representa o padrão terapêutico curativo apenas para tumores não metastáticos. Porém, a nefrectomia não é curativa para os tumores metastáticos e seu uso tem sido questionado nos dias atuais, em estudos FASE III randomizados, como CARMENA Trial(ESCUDIER et al., 2018; MOTZER et al., 2018; POWLES et al., 2016).

As terapias-alvo usadas de RCC avançado ou metastático agem bloqueando a angiogênese ou proteínas tirosina-quinases envolvidas com a sinalização celular e crescimento dos tumores (via mTOR). O cabozantinibe é um dos representantes dessa nova classe terapêutica que age inibindo diferentes receptores de tirosinoquinases como receptores RET, AXL, c-Met e o receptor do fator estimulador de crescimento endotelial vascular (VEGFR) (EUROPEAN MEDICINES AGENCY., 2019; US FDA., 2019). Esse medicamento já havia sido previamente aprovado em 2012 pelo FDA e em 2014 pela EMA para o tratamento de câncer medular de tireoide. Em 2016, o cabozantinibe foi aprovado para uso como segunda linha de tratamento ou posterior no RCC avançado ou metastático. (EUROPEAN MEDICINES AGENCY., 2019; US FDA., 2019).

A presente revisão sistemática reuniu evidências de um único ensaio clínico randomizado (METEOR - NCT01865747) que apresentou alto risco de viés e cujos resultados foram publicados em diferentes artigos (CHOUEIRI et al., 2015, 2016; ESCUDIER et al., 2018; MOTZER et al., 2018; POWLES et al., 2018). Ademais, outras duas revisões sistemáticas com meta-análises indiretas e comparações indiretas foram incluídas. Apesar de compararem o perfil de diferentes terapias-alvo para RCC, utilizam o mesmo estudo METEOR como fonte de dados do cabozantinibe (AMZAL et al., 2017; EDWARDS et al., 2018; HALE et al., 2019; WIECEK; KARCHER, 2016).

O estudo METEOR comparou a eficácia e segurança do cabozantinibe (60 mg via oral, uma vez ao dia) com everolimo (10 mg via oral, uma vez ao dia) e concluiu que cabozantinibe foi associado a uma melhora significativa em todos desfechos clínicos quando comparado a outra terapia para RCC

avanzado (células claras) com falha com inibidor VEGFR (SLP de 7,4 meses com HR = 0,51; IC 95%: 0,41-0,62; $p < 0,0001$ quando comparado com everolimo). Dados em longo prazo também demonstraram uma SG para o cabozantinibe de 21,4 meses com HR = 0,70 (IC 95%: 0,58-0,85; $p = 0,0002$) quando comparado com everolimo. Adicionalmente, análises de subgrupo apenas com pacientes com metástases ósseas também evidenciaram que o cabozantinibe é eficaz nesses casos (taxa objetiva de resposta de 17% versus 0% do everolimo), com SG de 20,1 meses e HR = 0,54 (IC 95%: 0,34-0,84; $p < 0,001$) quando comparado ao everolimo. Além disso, cabozantinibe demonstrou, significativamente, melhor perfil para o tratamento de pacientes com falhas prévias com sunitinibe, pazopanibe ou anti-PD-1/PD-L1.

As revisões sistemáticas e meta-análises em rede Bayesiana confirmaram que o cabozantinibe melhora significativamente SLP em pacientes com RCC avanzado e falha terapêutica prévia quando comparado com placebo, axitinibe, everolimo, nivolumabe ou sorafenibe. Igualmente, o cabozantinibe não foi inferior a nenhuma das terapias para SG ou ORR, tendo as maiores probabilidades ser a melhor segunda linha terapêutica para esses pacientes, com probabilidades variando entre 77% a 94%.

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

Em ACE que comparou o cabozantinibe ao nivolumabe, obteve-se que a primeira terapia apresenta maior efetividade a menores custos, sendo a estratégia dominante. A análise de impacto orçamentário em cinco anos evidenciou que a incorporação de cabozantinibe resultaria em economia de cerca de 135 milhões de reais para o sistema de saúde suplementar no período considerado. Entretanto, ambas as análises apresentam limitações e devem ser avaliadas com cautela.

6. Referências

AL-SALAMA, Zaina T.; KEATING, Gillian M. Cabozantinib: A Review in Advanced Renal Cell Carcinoma. **Drugs**, [S. l.], 2016. DOI: 10.1007/s40265-016-0661-5.

AMZAL, Billy; FU, Shuai; MENG, Jie; LISTER, Johanna; KARCHER, Helene. Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: A network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma. **PLoS ONE**, [S. l.], 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0184423.

Bula para o profissional de saúde. Cabometyx. **ANVISA**, [S. l.], 2018.

CADTH. **Cabozantinib for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CCRa) who have received prior therapy [pCODR 10123]**. 2017.

CALVO, Emiliano; SCHMIDINGER, Manuela; HENG, Daniel Y. C.; GRÜNWALD, Viktor; ESCUDIER, Bernard. **Improvement in survival end points of patients with metastatic renal cell carcinoma through sequential targeted therapy** **Cancer Treatment Reviews**, 2016. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.09.002.

CHOUEIRI, Toni K. et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1510016.

CHOUEIRI, Toni K. et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, [S. l.], 2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30107-3.

EDWARDS, Steve J.; WAKEFIELD, Victoria; CAIN, Peter; KARNER, Charlotta; KEW, Kayleigh; BACELAR, Mariana; MASENTO, Natalie; SALIH, Fatima. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: A systematic review and economic evaluation. **Health Technology Assessment**, [S. l.], 2018. DOI: 10.3310/hta22060.

EMA. **European Medicines Agency decision**EMA. [s.l: s.n.].

ESCUDIER, B.; PORTA, C.; SCHMIDINGER, M.; ALGABA, F.; PATARD, J. J.; KHOO, V.; EISEN, T.; HORWICH, A. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, [S. l.], 2014. DOI: 10.1093/annonc/mdu259.

ESCUDIER, B.; PORTA, C.; SCHMIDINGER, M.; RIOUX-LECLERCQ, N.; BEX, A.; KHOO, V.; GRUENVALD, V.; HORWICH, A.; ON BEHALF OF THE ESMO GUIDELINES COMMITTEE. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, [S. l.], 2016. DOI: 10.1093/annonc/mdw328.

ESCUDIER, Bernard et al. Cabozantinib, a new standard of care for patients with advanced renal cell carcinoma and bone metastases? Subgroup analysis of the METEOR trial. In: JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 2018, **Anais** [...]. [s.l: s.n.] DOI: 10.1200/JCO.2017.74.7352.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Cabozantinib
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cabometyx>. última verificação em 05/04/2019. [S. l.], 2019.

GOVERNMENT OF CANADA. Cabozantinib. [S. l.], 2018.

HALE, Peter; HAHN, Andrew W.; RATHI, Nityam; PAL, Sumanta K.; HAALAND, Benjamin; AGARWAL, Neeraj. Treatment of metastatic renal cell carcinoma in older patients: A network meta-analysis. **Journal of Geriatric Oncology**, [S. l.], 2019. DOI: 10.1016/j.jgo.2018.05.010.

HAS. **Cabozantinib for adults with advanced renal carcinoma after vascular endothelium growth factor (VEGF) receptor targeted therapy**. 2017.

HE, Hong Ling; YAO, Wan Xia. A network meta-analysis of short-term efficacy of different single-drug targeted therapies in the treatment of renal cell carcinoma. **Bioscience Reports**, [S. l.], 2017. DOI: 10.1042/BSR20170827.

KEEN, Daphne; HADIJKOUMI, Irene. **ADHD in children and adolescents**BMJ clinical evidence, 2011. DOI: 10.1093/acrefore/9780190236557.013.75.

KUMAR, Aman; KUMARI, Niti; GUPTA, Vinny; PRASAD, Rajendra. **Renal Cell Carcinoma: Molecular Aspects**Indian Journal of Clinical Biochemistry, 2018. DOI: 10.1007/s12291-017-0713-y.

KUNG, Jason; CHIAPPELLI, Francesco; CAJULIS, Olivia O.; AVEZOVA, Raisa; KOSSAN, George; CHEW, Laura; MAIDA, Carl A. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. **The open dentistry journal**, [S. l.], v. 4, p. 84–91, 2010. DOI: 10.2174/1874210601004020084.

LI, Xuan; DAI, Danian; CHEN, Bo; TANG, Hailin; XIE, Xiaoming; WEI, Weidong. Efficacy of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors for the treatment of advanced solid cancers: A literature-based meta-analysis of 46 randomised control trials. **PLoS ONE**, [S. l.], 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0192464.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. **Brasília: Ministério da Saúde.**, [S. l.], 2014.

MOTZER, Robert J. et al. **Kidney Cancer, Version 2.2017: Clinical practice guidelines in oncologyJNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, 2017. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0100.

MOTZER, Robert J.; ESCUDIER, Bernard; POWLES, Thomas; SCHEFFOLD, Christian; CHOUEIRI, Toni K. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. **British Journal of Cancer**, [S. l.], 2018. DOI: 10.1038/s41416-018-0061-6.

NICE. **Cabozantinib for previously treated advanced renal cell carcinoma - Technology appraisal guidance**. 2017. Disponível em: NHS, editor. www.nice.org.uk/guidance: Health Do.

PBAC. **Cabozantinib for patients with Stage IV (unresectable) clear cell variant CCRa, whose disease is progressive following first-line treatment with a TKI - Technology appraisal application**. 2017.

POWLES, Thomas et al. **Updated EAU Guidelines for Clear Cell Renal Cancer Patients Who Fail VEGF Targeted TherapyEuropean Urology**, 2016. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.10.017.

POWLES, Thomas et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. **British Journal of Cancer**, [S. l.], 2018. DOI: 10.1038/s41416-018-0164-0.

RASSY, El. Network meta-analysis of second-line treatment in metastatic renal cell carcinoma: Efficacy and safety. **Future Oncology**, [S. l.], 2017. DOI: 10.2217/fon-2017-0268 LK - <http://library.deakin.edu.au/resserv?sid=EMBASE&issn=17448301&id=doi:10.2217%2Ffon-2017-0268&atitle=Network+meta-analysis+of+second-line+treatment+in+metastatic+renal+cell+carcinoma%3A+Efficacy+and+safety&stitle=Future+Oncol.&title=Future+Oncology&volume=13&issue=29&spage=2709&epage=2717&aualast=El+Rassy&aufirst=Elie&aunit=E.&aufull=El+Rassy+E.&coden=&isbn=&pages=2709-2717&date=2017&aunit1=E&aunitm=>.

SCHMIDT, Elvira; LISTER, Johanna; NEUMANN, Monika; WIECEK, Witold; FU, Shuai; VATAIRE, Anne Lise; SOSTAR, Jelen; HUANG, Shengnan; MARTEAU, Florence. 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**, [S. l.], 2018. DOI: 10.1007/s11523-018-0559-0.

SHEA, Beverley J. et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **BMJ (Online)**, [S. l.], 2017. DOI: 10.1136/bmj.j4008.

US FDA. **Cabozantinib**. 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm497483>.

WALLIS, Christopher J. D. et al. **First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis [Figure presented]** **European Urology**, 2018. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.03.036.

WHO. Estimated number of new cases in 2018, worldwide, both sexes, all ages. **International Agency for Research on Cancer**, [S. l.], 2018.

WIECEK, Witold; KARCHER, Helene. Nivolumab versus cabozantinib: Comparing overall survival in metastatic renal cell carcinoma. **PLoS ONE**, [S. l.], 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0155389.

ANEXO 1. ANÁLISE DE PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - CICLO 2019/2020.

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

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

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Informações preliminares							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.	x				Disponível no FormSUS
Autores	2	Identifica os autores.	x				1
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.	x				10-12
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.	x				
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	x				25
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	x				31

Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.			x		32
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.			x		Anexo 2
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.			x		32
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	x				32
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	x				32
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	x				33
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	x				33
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	x				33
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.	x				33
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	x				35
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.	x				Anexo 5
Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.	x				35
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.			x		Anexo 4

	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.	x				34-51
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).	x				53-55
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.			x		57
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.	x				57
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.	x				49
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.		x			-
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.		x			-
Outros							
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				61-66

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
3	Não	O proponente não apresenta declaração de conflitos de interesse nesta seção do texto. Como anexo, foi fornecida uma declaração referente à política de transparência da SBOC, mas não há qualquer alusão aos conflitos de interesses dos elaboradores da análise.
7.1	Parcial	Nem todas as fontes de informações foram discriminadas. A busca foi realizada em mais de duas bases de dados, como recomendado pela ferramenta AMSTAR-2 para avaliação de qualidade metodológica de revisões sistemáticas.
7.2	Parcial	O proponente apresentou a lista do vocabulário (livre e controlado) utilizado nas buscas nas bases de dados, bem como a estratégia. Entretanto, apenas no PubMed foi apresentada uma busca apropriada, utilizando MeSH terms. Para as bases Cochrane, CDR e LILACS, realizou as buscas utilizando apenas as palavras chave. As estratégias utilizadas no Google e nas outras fontes mencionadas não foram fornecidas.
9.2	Parcial	O proponente apresenta um formulário de avaliação crítica do estudo preenchido, mas não faz nenhum tipo de discussão acerca do racional para chegar a determinado julgamento e nem conclui qual o risco de viés e qualidade metodológica do estudo.
10	Parcial	Não há uma sessão específica para discussão dos achados dos estudos. Nas considerações finais, o proponente apresenta apenas uma sumarização do estudo incluído na revisão sistemática, sem discutir o significado clínico dos achados e seu impacto frente ao cenário atual.
13	Não	O proponente não apresenta nenhuma discussão acerca de recomendações futuras. Apenas apresenta o resultado da revisão sistemática sem discutir sobre limitações, lacunas e possibilidades de recomendações e ações futuras.
14	Não	O proponente não apresenta discussão dos resultados no contexto da Saúde Suplementar.

ANEXO 2

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

Estudo	Intervenções (n)	Principais resultados de eficácia	Principais eventos adversos
(CHOUEIRI et al., 2015, 2016) METEOR (dados iniciais)	Cabozantinibe (n=330)*	<p>Cabozantinibe foi associado uma melhora significativa em todos desfechos clínicos quando comparado ao everolimo para RCC avançado com falha com inibidor VEGFR</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Sobrevida global (SG)</u> Cabozantinibe: 21,4 meses (IC 95%: 18,7 - não estimado) Everolimo: 16,5 meses (IC 95%: 14,7-18,8) HR para SG = 0,66 (IC 95%: 0,53-0,83; p<0,0001) 	<p>A incidência global de eventos adversos no estudo METEOR independente da causalidade foi de 100% em ambos os grupos de tratamento. Taxas foram similares para maioria dos eventos.</p> <p><u>Eventos adversos grau 3-4</u></p> <p>Cabozantinibe n=235 (71%) Everolimo n=193 (60%)</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipertensão Cabozantinibe n=49 (15%) Everolimo n=12 (4%) Diarreia Cabozantinibe n=43 (13%) Everolimo n=7 (2%)
	Everolimo (n=328)*	<ul style="list-style-type: none"> <u>Sobrevida livre de progressão (SLP)</u> Cabozantinibe: 7,4 meses (IC 95%: 6,6-9,1) Everolimo: 3,9 meses (IC 95%: 3,7-5,1) HR para SLP = 0,51 (IC 95%: 0,41-0,62; p<0,0001) <u>Taxa objetiva de resposta (ORR)</u> Cabozantinibe: 17% Everolimo: 3% (p<0,0001) 	
(MOTZER et al., 2018) METEOR (longo prazo)	Cabozantinibe (n=330)*	<p>Dados a longo prazo (resultados de 2016) confirmaram que cabozantinibe foi associado uma melhora em desfechos clínicos quando comparado ao everolimo</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Sobrevida global (SG)</u> Cabozantinibe: 21,4 meses Everolimo: 17,1 meses HR para SG = 0,70 (IC 95%: 0,58-0,85; p=0,0002) 	<ul style="list-style-type: none"> Fadiga Cabozantinibe n=36 (11%) Everolimo n=24 (7%) Eritrodisestesia palmo-plantar Cabozantinibe n=27 (8%) Everolimo n=3 (1%)

Estudo	Intervenções (n)	Principais resultados de eficácia	Principais eventos adversos
	(n=328)*	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Estimativa de referência de SG</u> Cabozantinibe: 44% em 24 meses; 35% em 30 meses Everolimo: 34% em 24 meses; 25% em 30 meses 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia Cabozantinibe n=19 (6%) Everolimo n=53 (17%)
(ESCUDIER et al., 2018) METEOR (subanálises)	Cabozantinibe (n=77) Everolimo (n=65)	<p>Análises de subgrupo de pacientes com metástases basais ósseas demonstraram melhor perfil do cabozantinibe</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Sobrevida global (SG)</u> Cabozantinibe: 20,1 meses Everolimo: 12,1 meses HR para SG = 0,54 (IC 95%: 0,34-0,84; p<0,001) • <u>Sobrevida livre de progressão (SLP)</u> Cabozantinibe: 7,4 meses Everolimo: 2,7 meses HR para SLP = 0,33 (IC 95%: 0,21-0,51; p<0,001) • <u>Taxa objetiva de resposta (ORR)</u> Cabozantinibe: 17% Everolimo: 0% (p<0,0001) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglicemia Cabozantinibe n=3 (1%) Everolimo n=16 (5%) • Hipomagnesemia Cabozantinibe n=16 (5%) Everolimo n=0 <p><u>Eventos adversos sérios</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dor abdominal Cabozantinibe n=9 (3%) Everolimo n=3 (1%) • Efusão pleural Cabozantinibe n=8 (2%) Everolimo n=7 (2%)
(POWLES et al., 2018)	Prévio sunitinibe (n=267)	<p>Análises de subgrupo de pacientes com terapias prévias (sunitinibe, pazopanibe ou anti-PD-1/PD-L1) demonstraram que cabozantinibe apresentou melhor perfil de eficácia</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Falha prévia com sunitinibe - SLP</u> Cabozantinibe: 9,1 meses Everolimo: 3,7 meses 	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonia Cabozantinibe n=7 (2%) Everolimo n=13 (4%) • Embolia pulmonar Cabozantinibe n=7 (2%) Everolimo n=1 (<1%)

Estudo	Intervenções (n)	Principais resultados de eficácia	Principais eventos adversos
METEOR (subanálises)	<p>Prévio pazopanibe (n=171)</p> <p>Prévio anti-PD-1/PD-L1 (n=32)</p>	<p>HR para SLP = 0,43 (IC 95%: 0,32-0,59)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Falha prévia com sunitinibe - SG</u> Cabozantinibe: 21,4 meses Everolimo: 16,5 meses HR para SG = 0,66 (IC 95%: 0,47-0,93) • <u>Falha prévia com sunitinibe - ORR</u> Cabozantinibe: 16% Everolimo: 3% • <u>Falha prévia com pazopanibe - SLP</u> Cabozantinibe: 7,4 meses Everolimo: 5,1 meses HR para SLP = 0,67 (IC 95%: 0,45-0,99) • <u>Falha prévia com pazopanibe - SG</u> Cabozantinibe: 22,0 meses Everolimo: 17,5 meses HR para SG = 0,66 (IC 95%: 0,42-1,04) • <u>Falha prévia com pazopanibe - ORR</u> Cabozantinibe: 19% Everolimo: 4% • <u>Falha prévia com anti-PD-1/PD-L1 - SLP</u> Cabozantinibe: não alcançado Everolimo: 4,1 meses HR para SLP = 0,22 (IC 95%: 0,07-0,65) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia Cabozantinibe n=5 (2%) Everolimo n=10 (3%) <p><u>Mortes</u></p> <p>Cabozantinibe n=26 (8%) Everolimo n=25 (8%)</p> <p><u>Mortes relacionadas à terapia</u></p> <p>Cabozantinibe n=1 (não descrita) Everolimo n=2 (aspergilose infecciosa; pneumonia).</p>

Estudo	Intervenções (n)	Principais resultados de eficácia	Principais eventos adversos
		<ul style="list-style-type: none"> Falha prévia com anti-PD-1/PD-L1 - SG Cabozantinibe: não alcançado Everolimo: 16,3 meses HR para SG = 0,56 (IC 95%: 0,21-1,52) Falha prévia com anti-PD-1/PD-L1 - ORR Cabozantinibe: 22% Everolimo: 0% 	

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

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

Descrição dos resultados das *revisões sistemáticas* sobre o uso cabozantinibe em RCC avançado

Estudo	Intervenções	Principais resultados
(AMZAL et al., 2017)	<ul style="list-style-type: none"> Axitinibe Cabozantinibe Everolimo Nivolumabe Sorafenibe Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Os resultados da metanálise em rede e da curva paramétrica favoreceram o cabozantinibe: Cabozantinibe melhorou significativamente SLP em pacientes com RCC avançado: <ul style="list-style-type: none"> Cabozantinibe <i>versus</i> Axitinibe: HR = 0,47 (IC 95%: 0,29-0,76) Cabozantinibe <i>versus</i> Everolimo: HR = 0,51 (IC 95%: 0,42-0,62) Cabozantinibe <i>versus</i> Nivolumabe: HR = 0,58 (IC 95%: 0,45-0,74) Cabozantinibe <i>versus</i> Sorafenibe: HR = 0,35 (IC 95%: 0,23-0,52) Cabozantinibe <i>versus</i> placebo: HR = 0,15 (IC 95%: 0,11-0,22)
(EDWARDS et al., 2018)	<ul style="list-style-type: none"> Axitinibe[¥] Cabozantinibe Everolimo 	<ul style="list-style-type: none"> Para SG, cabozantinibe foi estatisticamente superior ao everolimo: HR 0,66 [0,53-0,83]) Os resultados mostram que o cabozantinibe apresenta melhor perfil do que everolimo e placebo e é similar ao nivolumabe em alguns parâmetros:

- Nivolumabe
- Sunitinibe^y
- Placebo

- SLP em pacientes com RCC avançado:
 - Cabozantinibe *versus* Everolimo: HR = 0,51 (IC 95%: 0,41-0,63)
 - Cabozantinibe *versus* Placebo: HR = 0,17 (IC 95%: 0,12-0,24)
- SG em pacientes com RCC avançado:
 - Cabozantinibe *versus* Everolimo: HR = 0,66 (IC 95%: 0,53-0,82)
 - Cabozantinibe *versus* Nivolumabe: HR = 0,89 (IC 95%: 0,67-1,12)
 - Nivolumabe *versus* Everolimo: HR = 0,73 (IC 95%: 0,60-0,89)
- ORR em pacientes com RCC avançado:
 - Cabozantinibe *versus* Everolimo: OR = 6,67 (IC 95%: 3,28-12,78)
 - Cabozantinibe *versus* Nivolumabe: OR = 0,95 (IC 95%: 0,46-2,45)

• Eventos adversos e HRQoL: sem diferenças significativas entre cabozantinibe e everolimo

• Cabozantinibe tem maiores probabilidades de ser a melhor 2ª linha terapêutica tanto em pacientes idosos (≥65 anos), como pacientes não idosos (<65 anos) com RCC avançado.

- Axitinibe
- Cabozantinibe
- Everolimo
- Nivolumabe
- Sorafenibe
- Placebo

(HALE et al., 2019)

- SLP em pacientes em pacientes ≥65 anos:
 - Cabozantinibe *versus* Placebo: HR = 0,15 (IC 95%: 0,08-0,28)
 - Probabilidades de ser a melhor opção: 77,2%
- SLP em pacientes em pacientes <65 anos:
 - Cabozantinibe *versus* Placebo: HR = 0,16 (IC 95%: 0,10-0,27)
 - Probabilidades de ser a melhor opção: 94,4%
- SG em pacientes em pacientes ≥65 anos:
 - Cabozantinibe *versus* Placebo: HR = 0,52 (IC 95%: 0,21-1,33)
 - Probabilidades de ser a melhor opção: 90,3%
- SG em pacientes em pacientes <65 anos:
 - Cabozantinibe *versus* Placebo: HR = 0,62 (IC 95%: 0,33-1,19)
 - Probabilidades de ser a melhor opção: 93,4%

(WIECEK; KARCHER, 2016)	<ul style="list-style-type: none">• Cabozantinibe• Everolimo• Nivolumabe	<ul style="list-style-type: none">• Cabozantinibe tem maiores probabilidades iniciais de ser a melhor opção quando comparada com nivolumabe.• No modelo log-logistic a probabilidade inicial de o cabozantinibe apresentar um HR superior ao nivolumabe para SG foi de 54%, sendo reduzida para 41,5% no 24º mês.
-------------------------	--	--

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

‡ Não foram avaliados nas mesmas análises MTC que cabozantinibe

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

SLP: sobrevida livre de progressão

ANEXO 3. ANÁLISE DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

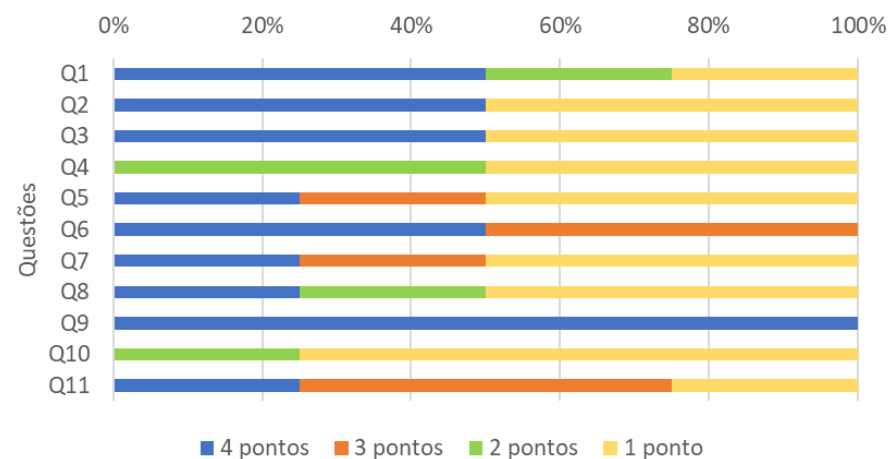
A. Ensaio clínico randomizado (ROB 2.0).

- Círculo vermelho: alto risco de viés;
 - círculo amarelo: risco de viés incerto;
 - círculo verde: baixo risco de viés
- *Random sequence allocation*: sequência de geração aleatória (viés de seleção)
 - *Allocation concealment*: ocultação da alocação (viés de seleção)
 - *Blinding of participants and personnel*: cegamento de participantes e pesquisadores (viés de desempenho)
 - *Blinding of outcome assessment*: cegamento da avaliação do desfecho (viés de detecção)
 - *Incomplete outcome data*: dados incompletos de desfecho (viés de atrito)
 - *Selective reporting*: reporte seletivo (viés de reporte)
 - *Other bias*: outras fontes de viés

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
METEOR trial	+	+	-	+	?	+	-

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

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



- A Tabela apresenta a pontuação individual de cada estudo incluído de acordo com ferramenta R-AMSTAR para cada uma das 11 questões. Pontuação mínima = 11 pontos; máxima = 44 pontos.
- O gráfico sintetiza as pontuações atingidas (em porcentagem) pelos estudos incluídos para as 11 questões.

ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE GERAL DA EVIDÊNCIA, PELA METODOLOGIA GRADE.

1. Comparação: Cabozantinibe versus Everolimo

*Dados retirados do estudo METEOR

Avaliação da qualidade							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Sobrevida livre de progressão

1	ECR	Grave ^a	Não grave	Grave ^b	Não grave	nenhum	<ul style="list-style-type: none"> Cabozantinibe: 7,4 meses (IC 95%: 6,6-9,1) Everolimo: 3,9 meses (IC 95%: 3,7-5,1) HR para SLP = 0,51 (IC 95%: 0,41-0,62; p<0,0001) 	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
---	-----	--------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	---	---------------	------------

Sobrevida global

1	ECR	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	<ul style="list-style-type: none"> Cabozantinibe: 21,4 meses Everolimo: 17,1 meses HR para SG = 0,70 (IC 95%: 0,58-0,85; p=0,0002) 	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
---	-----	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---	------------------	---------

Taxa de resposta objetiva (*objective response rate* – ORR)

1	ECR	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	<ul style="list-style-type: none"> Cabozantinibe: 17% Everolimo: 3% (p<0,0001) 	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
---	-----	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---	------------------	------------

Segurança

Avaliação da qualidade							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	ECR	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	Eventos adversos grau 3-4 Cabozantinibe n=235 (71%) Everolimo n=193 (60%) <ul style="list-style-type: none"> Hipertensão Cabozantinibe n=49 (15%) Everolimo n=12 (4%) Diarreia Cabozantinibe n=43 (13%) Everolimo n=7 (2%) Fadiga Cabozantinibe n=36 (11%) Everolimo n=24 (7%) Eritrodisestesia palmo-plantar Cabozantinibe n=27 (8%) Everolimo n=3 (1%) Anemia Cabozantinibe n=19 (6%) Everolimo n=53 (17%) Hiperglicemia Cabozantinibe n=3 (1%) Everolimo n=16 (5%) Hipomagnesemia Cabozantinibe n=16 (5%) Everolimo n=0 Pneumonia Cabozantinibe n=7 (2%) Everolimo n=13 (4%) Embolia pulmonar Cabozantinibe n=7 (2%) Everolimo n=1 (<1%) Anemia Cabozantinibe n=5 (2%) Everolimo n=10 (3%) 	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio

Explicações

- a. Estudo sem cegamento dos participantes e avaliadores
- b. Desfecho substituto para sobrevida global

2. Comparação: Cabozantinibe versus placebo

Avaliação da qualidade							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Sobrevida livre de progressão									
1 ^a	ECR	Grave ^c	Não grave	Grave ^d	Grave ^d	Não grave	• HR = 0,15 (IC 95%: 0,11-0,22)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Sobrevida global									
1 ^b	ECR	Grave ^c	Não grave	Grave ^d	Grave ^d	Não grave	• HR = 0,52 (IC 95%: 0,21-1,33)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO

Explicações

- a. Dados extraídos de EDWARDS et al., 2018
- b. Dados extraídos de (AMZAL et al., 2017)
- c. Estudo sem cegamento dos participantes e avaliadores
- d. Dados de meta-análises indiretas

3. Comparação: Cabozantinibe *versus* Nivolumabe

Avaliação da qualidade							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Sobrevida livre de progressão

1 ^a	ECR	Grave ^b	Não grave	Grave ^c	Não grave	nenhum	• HR = 0,58 (ICr 95%: 0,45-0,74)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
----------------	-----	--------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	----------------------------------	---------------	------------

Sobrevida global

1 ^a	ECR	Grave ^b	Não grave	Grave ^c	Não grave	nenhum	• HR = 0,89 (ICr 95%: 0,67-1,12)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
----------------	-----	--------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	----------------------------------	---------------	---------

Explicações:

- Baseado no estudo de EDWARDS et al., 2018
- Estudo sem cegamento dos participantes e avaliadores
- Dados de do estudo de EDWARDS et al., 2018 - meta-análise indireta.

ANEXO 5. Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

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

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Elementos de identificação							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.	x				2
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.	x				2
Resumo	3	Fornece um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.			x		9 a 11
Antecedentes e objetivos	4	Fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.			x		9
Métodos analíticos							
População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	x				12 e 15

Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.		x			-
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.			x		12
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	x				12 e 13
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	x				12
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	x				13
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.			x		13
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.	x				15 a 19
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.	x				21 a 23
Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.	x				15 a 20

Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.				x	-
Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.	x				15 a 20
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.			x		6
Resultados							
Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.	x				22 a 28 e anexo 2
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.			x		26
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	x				28
Discussão							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.		x			-
Outros							

Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			-
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				31 a 32

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
4	Parcial	A pergunta está bem definida, mas falta clareza quanto o contexto e a relevância para a tomada de decisão clínica no texto, contendo uma justificativa apenas no resumo.
6	Não	Não informa as particularidades do sistema de saúde suplementar do país.
7	Parcial	Apenas cita que a perspectiva é aquela da saúde suplementar, porém não há uma definição de quais aspectos são relevantes nesta perspectiva. Dados de custos também estão incompletos no texto. Portanto, as informações existentes não permitem uma análise clara da proposta.
11	Parcial	O proponente cita os desfechos de saúde considerados por meio de siglas e seu significado. No entanto, não apresenta discussão sobre a relevância destes desfechos para a tomada de decisão (apesar de ser os desfechos mais importantes em oncologia).
17	Parcial	Apenas não avalia heterogeneidade.

21	Não	O proponente não apresenta uma discussão sobre os principais achados da análise econômica e a literatura. Não apresenta as limitações do modelo e transferibilidade dos achados.
22	Não	O proponente não apresenta declaração de conflitos de interesse nesta seção do texto. Não há qualquer alusão aos conflitos de interesses dos elaboradores da análise.

ANEXO 6. Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

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

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.	x				11
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.			x		8
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	x				12
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	x				11
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	x				14
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	x				12e 13

Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	x				15
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	x				15
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).	x				16
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				x	-
População-alvo							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	x				11 e 12
Definição de subgrupos							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.				x	-
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.				x	-
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	x				14 e 15; 21 a 29
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.			x		14 e 15; 21 a 29

Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).				x	-
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).				x	-
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).	x				13 e 14
Impacto orçamentário estimado e discussão							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.	x				-
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	x				15 e 16
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	x				15 e 16
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.	x				17 e 18
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			-
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				19

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
6	Parcial	O autor apresenta as quotas de mercado, mas não informou a fonte em que estes dados foram obtidos.
11	Parcial	Além das referências descritas no texto, só foi apresentada uma tabela com os resultados finais da população elegível. Em algumas etapas falta clareza do que foi feito para chegar no valor correspondente. Seria interessante incluir um fluxograma com as etapas e as fontes utilizadas.
14 e 15	Parcial	Embora tenha definido os componentes e fontes de custo, o proponente não informou a data em que os custos dos medicamentos foram obtidos, o que seria importante, já que a tabela CMED sofre atualizações periódicas.
22	Parcial	O proponente sumariza os achados e apresenta uma discussão bastante breve das consequências da implementação do cabozantinibe. Não apresenta discussão sobre as limitações das análises apresentadas.
23	Não	O proponente não fornece, no documento da AIO, nenhuma declaração de conflito de interesse. Como anexo, foi fornecida uma declaração referente à política de transparência da SBOC, mas não há qualquer alusão aos conflitos de interesses dos elaboradores da análise.

