

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

CABOMETYX (CABOZANTINIB)

Tratamento de primeira linha de adultos com Carcinoma de Células Renais (CCR) avançado com risco intermédio ou alto

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

24/03/2020

DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO: 12/03/2020

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Cabozantinib

Nome do medicamento: Cabometyx

Apresentações: Frasco – 30 unidades, comprimido revestido por película, 20 mg, n.º registo 5692215;
Frasco – 30 unidades, comprimido revestido por película, 40 mg, n.º registo 5692223; Frasco – 30 unidades, comprimido revestido por película, 60 mg, n.º registo 5692231

Titular da AIM: Ipsen Pharma SAS

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Cabometyx (Cabozantinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de primeira linha de adultos com Carcinoma de Células Renais (CCR) avançado com risco intermédio ou alto.

Concluiu-se equivalência terapêutica face ao comparador pazopanib nos doentes com CCR avançado, de histologia de células claras, de risco intermédio; e valor terapêutico acrescentado (VTA) não quantificável face ao sunitinib nos doentes com CCR avançado, de histologia de células claras, de risco intermédio.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO:

Tratamento de primeira linha de adultos com carcinoma de células renais (CCR) de histologia de células não claras e tratamento de primeira linha de adultos com CCR de histologia células claras de alto risco.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Nos termos da lei, o resultado da avaliação farmacoterapêutica do custo da terapêutica com Cabometyx (Cabozantinib) na indicação em apreço deve ser 10 % inferior ao custo da terapêutica com **Votrient (pazopanib)**. Alternativamente, o normativo legal em vigor permite que a redução seja apenas de 5%, acrescida de uma redução do preço noutros medicamentos, com avaliação prévia, que tenha um efeito equivalente em termos de valor global de despesa do SNS.

A empresa não aceitou a proposta de redução de preço não apresentando novas propostas que cumpram os pressupostos anunciados supra.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O carcinoma do rim é responsável por 5% e 3% das neoplasias sólidas no adulto em homens e mulheres respetivamente. Representa o 7º cancro mais comum nos homens e o 10º cancro mais comum nas mulheres. As estatísticas disponíveis incluem não só os tumores do parênquima renal, mas também tumores uroteliais da pélvis renal. O carcinoma de células renais (CCR) corresponde a cerca de 80% de todos os cancros do rim e compreende um espectro alargado de entidades histopatológicas. Os três tipos histológicos principais de carcinoma de células renais são: carcinoma de células claras, carcinoma papilar (tipos I e II) e carcinoma cromóforo.

Os fatores etiológicos identificados incluem o tabagismo, obesidade e hipertensão. Cerca de 2-3% dos casos de CCR são hereditários, sendo a síndrome de Von Hippel Lindau a doença hereditária mais comum associada ao CCR.

Devido ao aumento de deteção incidental em Ecografia e TC, o diagnóstico de carcinomas de células renais aumentou. Estes tumores detetados de forma incidental são geralmente de menores dimensões e com estadio mais baixo, sendo potencialmente curáveis.

Genericamente a incidência de cancro do rim aumentou entre 1975 e 2006, mantendo-se estável entre 2006 e 2010. Na Europa, na última década, a incidência de cancro do rim diminuiu ou estabilizou, talvez devido à diminuição do tabagismo.

Em Portugal, o registo oncológico nacional (RON) de 2010, registou 981 novos casos (637 homens e 344 mulheres), com uma taxa de incidência de 7,2/100000 quando padronizada para a população europeia (10,2 nos homens e 4,6 nas mulheres), sendo responsável por 1,6% do total de óbitos por tumores

Segundo os dados da GLOBOCAN em Portugal, em 2012 terão ocorrido 1004 novos casos de cancro do rim (665 no homem e 339 na mulher) e estima-se que em 2015 tenham sido 1039 (689 no homem e 350 na mulher).

No que se refere à taxa de mortalidade, foi notória a tendência de subida a partir dos anos 70, até ao início dos anos 90. Após a década de 90 assistiu-se, em vários países europeus, a uma estabilização e até decréscimo da mortalidade.

Cabometyx (Cabozantinib)

Em Portugal, em 2012 ocorreram 368 mortes por cancro do rim e em 2015, 382. A taxa de mortalidade estimada é de 2,2 / 100000 habitantes.

Na altura do diagnóstico, cerca de um terço dos doentes apresenta doença localmente avançada ou metastizada e dos doentes com doença localizada submetidos a nefrectomia, 20%-30% desenvolverão doença metastática. O CCR avançado abrange a doença localmente avançada, que inclui tumores T3 e T4 da classificação TNM, e a doença metastática.

A mediana da idade ao diagnóstico do CCR é de 64 anos. A sobrevida aos 5 anos para doentes com doença confinada ao rim é de 70 a 90%, sendo que esta taxa diminui em 15 a 20% quando associada a invasão da gordura peri-renal. O prognóstico agrava-se de forma clara para doentes com envolvimento ganglionar e doença metastática, com taxas de sobrevida aos 5 e 10 anos, respetivamente de 5 a 30% e de 0-5%.

Na doença avançada, o score do Memorial Sloane Kettering Cancer Centre (MSKCC) era o gold standard para a avaliação de risco na era das citocinas. Foi efetuado um refinamento dos fatores do score do MSKCC com o score do International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC), que passou a incluir 6 fatores de risco:

- Performance status de Karnofsky <80%,
- Valor de hemoglobina abaixo do limite inferior do normal,
- Tempo desde o diagnóstico ao tratamento < 1 ano,
- Valor de cálcio corrigido acima do limite superior do normal,
- Contagem de neutrófilos acima do limite superior do normal,
- Contagem de plaquetas acima do limite superior do normal.

No score da IMDC, incluem-se no grupo de risco baixo/favorável os doentes sem fatores de risco, no grupo de risco intermédio aqueles com 1 ou 2 fatores de risco, e consideram-se de risco alto os que apresentam 3 a 6 fatores de risco.

De acordo com os dados do RON 2010 e considerando que 25% dos 981 casos de CCR diagnosticados nesse ano apresentavam metástases aquando do diagnóstico, teremos 245 casos de doença metastizada ao diagnóstico. Dos 736 restantes, 20%-30% virão a metastizar, o que corresponderá a 221 casos. Isto permite estimar um total de 466 doentes com cancro do rim metastizado/ano.

Cabometyx (Cabozantinib)

O CCR é um cancro resistente à quimioterapia, hormonoterapia e radioterapia. Durante décadas, as opções terapêuticas para os doentes com carcinoma de células renais avançado/metastático foram limitadas.

O tratamento do CCR metastático tem vindo a evoluir nos últimos anos, devido a um maior conhecimento da patogénese molecular do CCR e do desenvolvimento de terapêuticas alvo.

A partir do final de 2005, com a introdução de terapêuticas anti-VEGF (sorafenib, bevacizumab, sunitinib, pazopanib), dos inibidores da mTOR (temsirolimus e everolimus) e, mais recentemente, com o uso de imunoterapia (nivolumab), verificou-se uma melhoria da sobrevivência destes doentes. No entanto, as alternativas terapêuticas referidas são medicamentos com um custo elevado.

Assim, o impacto económico e social associado ao carcinoma de células renais metastizado, tanto para os sistemas de saúde como para a sociedade, é substancial. Além do impacto económico direto, com o custo dos tratamentos e gastos relacionados com os internamentos dos doentes com CCR metastático, há que considerar o impacto a nível dos anos de vida perdidos devido a morte prematura, número de anos com incapacidade e impacto social e familiar, sobretudo nos cuidadores que acompanham o doente na fase avançada da doença.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O cabozantinib é uma pequena molécula que inibe vários recetores da tirosina cinase (ITK) envolvidos no crescimento tumoral e na angiogénese, na regeneração patológica do osso, na resistência a medicamentos e na progressão metastática do cancro. É também inibidor dos recetores da MET (proteína recetora do fator de crescimento do hepatócito) e do VEGF (fator de crescimento endotelial vascular). Além disso, o cabozantinib inibe outras tirosina cinases, incluindo o recetor da GAS6 (AXL), a RET, a ROS1, a TYRO3, a MER, o recetor do fator das células estaminais (KIT), a TRKB, a tirosina cinase-3 (FLT3) semelhante a Fms e a TIE-2.

Atualmente, as alternativas terapêuticas no tratamento de 1ª linha do CCR metastático com histologia de células claras e de risco baixo/intermédio incluem:

- Sunitinib
- Pazopanib
- Bevacizumab + INF

Cabometyx (Cabozantinib)

No grupo de alto risco, o standard definido é o temsirolimus, sendo frequentemente usado o sunitinib como alternativa terapêutica (e admitindo-se também na prática clínica o uso de pazopanib neste contexto).

Na histologia não células claras a terapêutica standard é o sunitinib. Apesar de existirem estudos sugerindo benefício com tratamento com everolimus, sorafenib, pazopanib ou temsirolimus, a evidência não está tão bem estabelecida.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

A Tabela 1 mostra as subpopulações e os comparadores selecionados para avaliação de cabozantinib.

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Doentes adultos com diagnóstico de carcinoma de células renais, não submetidos a tratamento sistémico prévio, com histologia de células claras, avançado de risco intermédio.	Cabozantinib	Sunitinib Pazopanib
2	Doentes adultos com diagnóstico de carcinoma de células renais, não submetidos a tratamento sistémico prévio, com histologia de células claras, avançado de risco alto	Cabozantinib	Sunitinib Temsirolimus
3	Doentes adultos com diagnóstico de carcinoma de células renais, não submetidos a tratamento sistémico prévio, com histologia não células claras, avançado de risco intermédio ou alto	Cabozantinib	Sunitinib

Tabela 1 – Subpopulações e comparadores selecionados

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (outcomes) definidos encontram-se na Tabela 2. Classificaram-se estes outcomes por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
<i>Medidas de eficácia</i>	
Sobrevivência global	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	Importante
Taxa de resposta	Importante
Duração mediana da resposta	Importante
Avaliação da qualidade de vida	Crítico
<i>Medidas de Segurança</i>	
N.º de eventos adversos	Importante
N.º de eventos adversos graves	Crítico
Taxa reações adversas grau 3 e 4	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	Crítico
Taxa de abandono por toxicidade	Crítico

Tabela 2 – Medidas de Avaliação

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- **Estudo CABOSUN¹:** estudo de fase II, Multicêntrico, aleatorizado, aberto, para avaliar a eficácia e a segurança do tratamento com cabozantinib com sunitinib
- **Meta análise em rede de Schmidt et al²**
- **Meta análise em rede de Wallis et al³**

Estudos incluídos na análise

1. Estudo clínico CABOSUN1

Tipologia do estudo

- 1.1. Ensaio clínico aberto de fase II, aleatorizado, multicêntrico, que comparou cabozantinib com sunitinib no tratamento em primeira linha de doentes com carcinoma de células renais avançado e risco intermédio ou alto.

Desenho do estudo

- 1.2. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 (método de alocação dinâmica) para receberem tratamento com cabozantinib ou com sunitinib, e estratificados de acordo com o score de risco IMDC (intermédio vs. alto) e a presença de metástases ósseas (sim vs. não).

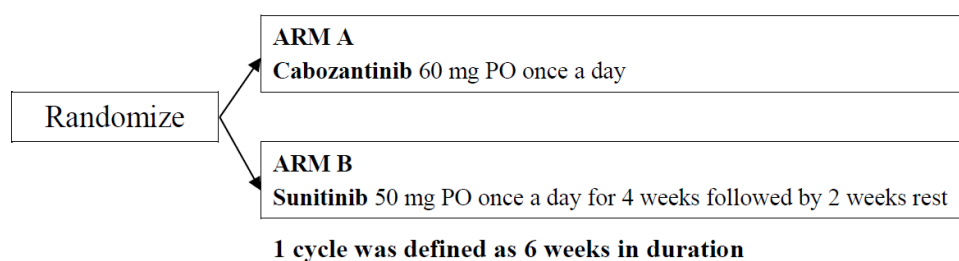


Figura 1 - Desenho do estudo

Cabometyx (Cabozantinib)

- 1.3. O Cabozantinib foi administrado numa dose de 60 mg por dia, por via oral, diariamente, com possibilidade de redução para 40 mg ou 20 mg, se necessário, por reações adversas. O sunitinib foi administrado na dose de 50 mg, por via oral, diariamente durante 4 semanas, seguido de interrupção de 2 semanas (ciclos de 6 semanas), com possibilidade de redução para 37.5 mg ou 25 mg, se necessário, por reações adversas. Em ambos os braços, um ciclo de tratamento compreendia uma duração de 6 semanas.
- 1.4. O tratamento era continuado até ao abandono do ensaio, progressão de doença, intolerância à terapêutica. A classificação da resposta em parcial ou completa, para cálculo da taxa de resposta objetiva, requereu de confirmação pelo menos 4 semanas após identificação da primeira resposta.

Critérios de inclusão e exclusão

- 1.5. Foram incluídos doentes ≥ 18 anos, com carcinoma de células renais avançado ou metastático (sem possibilidade de radioterapia ou cirurgia curativa), com componente de células claras, e classificados como de risco intermédio ou risco alto (critérios IMCD), sem tratamento sistémico prévio. Deviam ter doença mensurável e um PS de 0 a 2 (ECOG), uma função de órgão e função medular adequadas e ausência de doenças significativas não controladas. Eram admitidos doentes com metástases no SNC, desde que adequadamente tratadas e estáveis há pelo menos 3 meses. Classificação de risco IMDC: baixo (score 0), intermédio (score 1 ou 2), alto (score de 3 a 6). Esse risco era definido de acordo com o número dos seguintes fatores de risco presentes: PS ≤ 70 (Karnofsky), tempo desde o diagnóstico até ao tratamento sistémico inferior a 1 ano, hemoglobina com valor inferior ao limite inferior do normal, concentração de cálcio sérico superior a 10 mg/dl, contagem absoluta de neutrófilos acima do limite superior do normal e contagem de plaquetas acima do limite superior do normal.

Outcomes

- 1.6. O objetivo primário de eficácia foi a sobrevivência livre de progressão (SLP). Foi efetuada uma análise retrospectiva da SLP e TRO por um comité de avaliação radiológica independente (IRC).
- 1.7. Os objetivos secundários de eficácia incluíram a sobrevivência global (SG) e a taxa de resposta objetiva (TRO).

Cabometyx (Cabozantinib)

1.8. A segurança foi avaliada com graduação dos eventos adversos de acordo com os critérios de CTCAE v4.0.

Análise estatística

1.9. O estudo CABOSUN foi desenhado para testar a hipótese de que o cabozantinib aumentava a SLP avaliada pelo investigador comparativamente ao sunitinib. A hipótese alternativa era que o HR para a SLP fosse 0.67, favorecendo o braço de cabozantinib.

1.10. Com 123 eventos de SLP, o teste *log-rank* unilateral teria um poder de 85% para detetar um HR de 0.67 com um erro tipo I de 0.12 (equivalente a um aumento da PFS mediana de 8 meses no braço de sunitinib para 12 meses no braço de cabozantinib). O tamanho da amostra planeado era de 150 doentes.

Fluxo de doentes no estudo

1.11. Foram randomizados 157 doentes, 79 no grupo do cabozantinib e 78 no grupo do sunitinib (Figura 2).

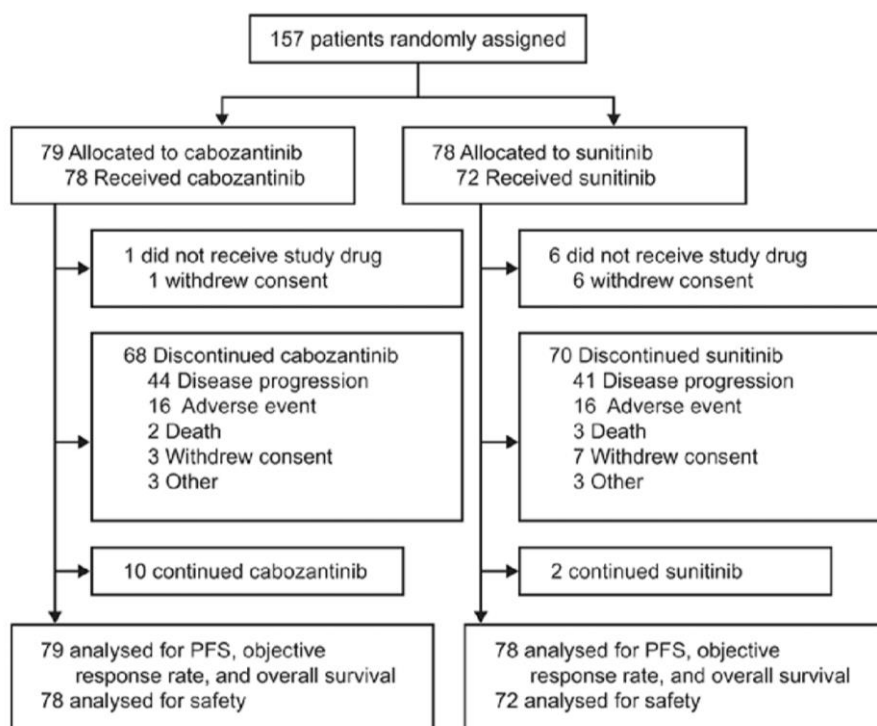


Figura 2 – Fluxo de doentes no estudo.

Características basais

1.12. Os grupos de tratamento estavam globalmente equilibrados quanto às características demográficas e da doença. Quanto ao score de risco IMDC, 81% dos doentes foram classificados como de risco intermédio e 19% como risco alto. Entre os doentes incluídos, 36% apresentava metastização óssea e 25.5% não tinha sido submetido a nefrectomia prévia (tabela 3).

Tabela 3 – Características basais dos doentes no estudo

Characteristic	No. (%)		
	Cabozantinib (n = 79)	Sunitinib (n = 78)	Total (N = 157)
Age, years			
Median	63.0	64.0	63.0
Range	40.0-82.0	31.0-87.0	31.0-87.0
Sex			
Male	66 (83.5)	57 (73.1)	123 (78.3)
Female	13 (16.5)	21 (26.9)	34 (21.7)
Ethnic origin			
White	70 (88.6)	75 (96.2)	145 (92.4)
Black or African American	3 (3.8)	2 (2.6)	5 (3.2)
Native Hawaiian or Pacific Islander	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
Asian	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
American Indian or Alaska Native	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
Not reported	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
Unknown (patient unsure)	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (1.9)
ECOG PS			
0	36 (45.6)	36 (46.2)	72 (45.9)
1	33 (41.8)	32 (41.0)	65 (41.4)
2	10 (12.7)	10 (12.8)	20 (12.7)
IMDC risk group			
Intermediate	64 (81.0)	63 (80.8)	127 (80.9)
Poor	15 (19.0)	15 (19.2)	30 (19.1)
Bone metastases			
Yes	29 (36.7)	28 (35.9)	57 (36.3)
No	50 (63.3)	50 (64.1)	100 (63.7)
Prior nephrectomy			
Yes	57 (72.2)	60 (76.9)	117 (74.5)
No	22 (27.8)	18 (23.1)	40 (25.5)

Resultados de Eficácia

1.13. A análise de SLP (efetuada após os 123 eventos definidos terem ocorrido - avaliação pelo investigador na primeira data de corte) mostrou uma a mediana da SLP de 8.2 meses (IC 95%, 6.2-8.8) para o cabozantinib e 5.6 meses (IC 95%, 3.4-8.1) para o sunitinib. O HR ajustado para progressão ou morte foi de 0.66 (IC 95%, 0.46-0.95; p=0.012) (Figura 3).

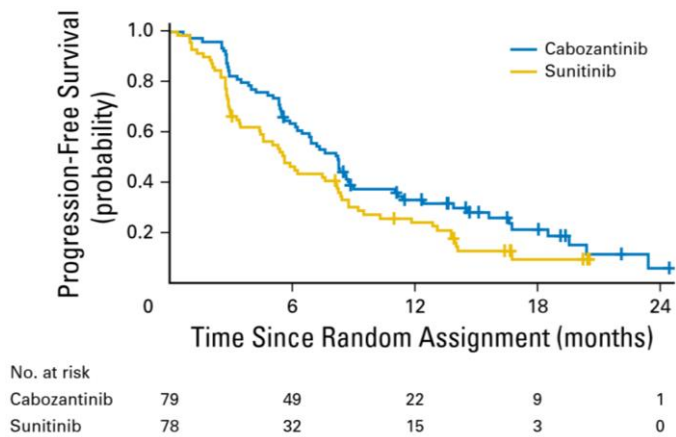


Figura 3 – Sobrevida Livre de Progressão no estudo

1.14. A análise da SLP por IRC (na segunda data de corte, com uma duração mediana de follow-up de 25 meses) mostrou uma mediana da SLP de 8.6 meses (IC 95%, 6.8-14.0) para o cabozantinib e 5.3 meses (IC 95%, 3.0-8.2) para o sunitinib - HR 0.48 (IC 95%, 0.31-0.74; P=0.0008). Os resultados por avaliação do investigador usando a mesma data de corte e as mesmas regras de censura foram consistentes com a avaliação independente (Figura 4).

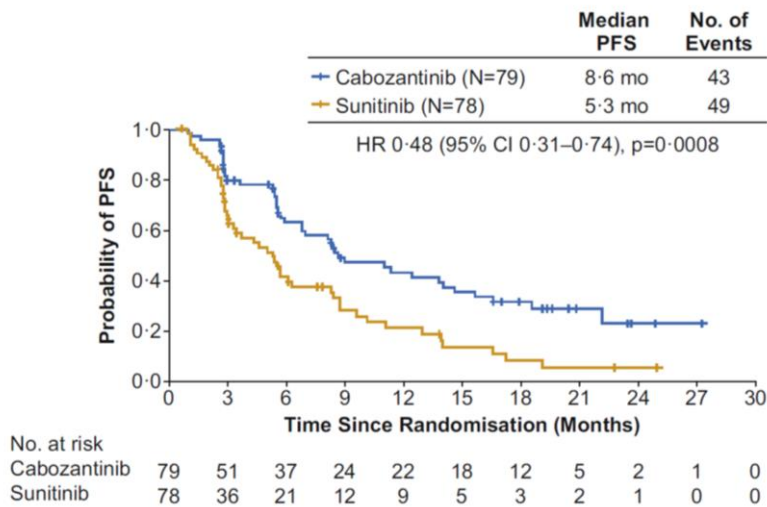


Figura 4 – Sobrevida Livre de Progressão de acordo com o IRC.

1.15. A análise da SLP por subgrupos mostra uma vantagem significativa do cabozantinib em todos os subgrupos, com exceção dos doentes com tumores sem expressão de MET (Figura 5).

Cabometyx (Cabozantinib)

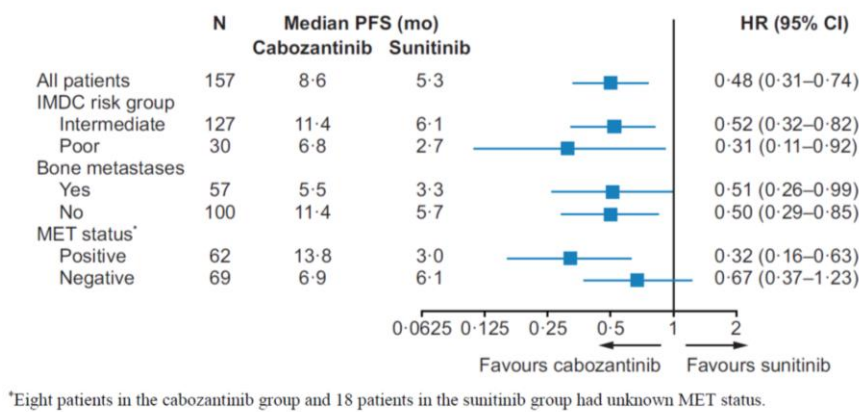


Figura 5 – Análise de subgrupos da PFS.

1.16. Em relação à análise de SG por IRC (data de corte de 1 de Julho de 2017, com mediana de follow-up de 34.5 meses), obteve-se uma mediana de SG de 26.6 meses (IC 95%, 14.6–não estimável) com cabozantinib e 21.2 meses (IC 95%, 16.3–27.4) com sunitinib - HR 0.80 (IC 95%, 0.53–1.21) (Figura 6).

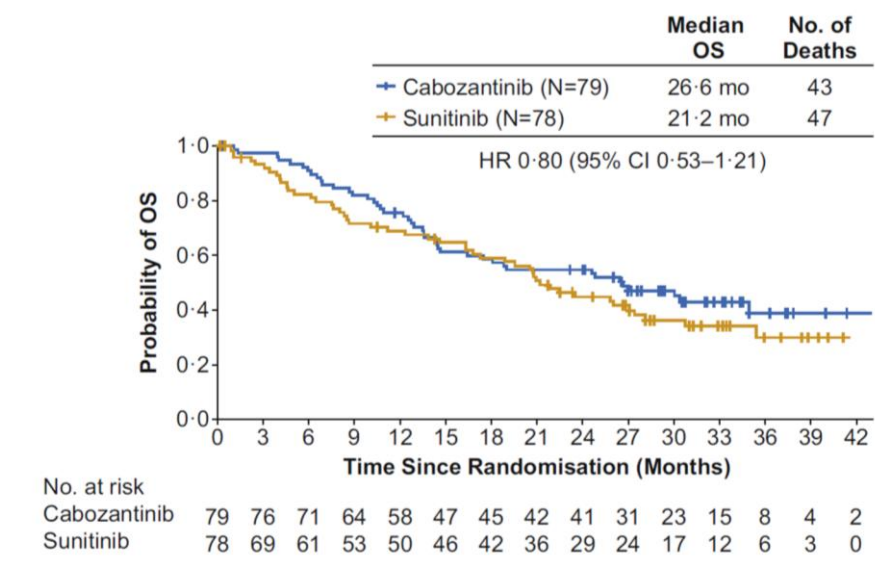


Figura 6 – Sobrevida global no estudo.

1.17. No grupo de cabozantinib, 65% dos doentes recebeu terapêutica antineoplásica subsequente (cirurgia, radioterapia ou tratamento sistémico) vs. 64% dos doentes no grupo de sunitinib. A terapêutica sistémica subsequente (61% para o cabozantinib vs. 62% para o sunitinib), incluiu TKIs (48% no grupo de cabozantinib vs. 47% no grupo de sunitinib), inibidores mTOR (19% vs. 23%) e inibidores de checkpoint anti PD-1 (18% vs. 19%).

Tabela 4 – Terapêuticas antineoplásicas adicionais realizadas

Therapy	No. (%)	
	Cabozantinib (n = 79)	Sunitinib (n = 78)
Any subsequent anticancer therapy	41 (51.9)	47 (60.3)
Radiotherapy	6 (7.6)	14 (17.9)
Surgery	5 (6.3)	3 (3.8)
Systemic subsequent anticancer therapy*	37 (46.8)	45 (57.7)
Axitinib	13 (16.5)	13 (16.7)
Pazopanib	10 (12.7)	4 (5.1)
Sunitinib	7 (8.9)	10 (12.8)
Temozolomide	5 (6.3)	2 (2.6)
PD-1 inhibitors	5 (6.3)	5 (6.4)
Nivolumab	3 (3.8)	2 (2.6)
Everolimus	4 (5.1)	13 (16.7)
Sorafenib	1 (1.3)	2 (2.6)
Bevacizumab	0 (0)	5 (6.4)
Cabozantinib	0 (0)	3 (3.8)

NOTE. Data are as of September 15, 2016.

Abbreviation: PD-1, programmed death 1.

*First anticancer therapy reported after cessation of protocol therapy is provided.

1.18. A taxa de resposta objetiva confirmada por IRC (segunda data de corte, duração mediana de follow-up de 25 meses), a TRO foi de 20% (IC 95%, 12.0-30.8) para o cabozantinib e 9% (IC 95%, 3.7-17.6) para o sunitinib. Todas as respostas foram respostas parciais. Na mesma data de corte, foram também avaliadas as respostas objetivas confirmadas pelo investigador: 33% (IC 95%, 22.7-44.4%) no grupo cabozantinib e 12% (IC 95%, 5.4-20.8%) no grupo sunitinib. Destaca-se que mais doentes no grupo de sunitinib do que no grupo de cabozantinib foram considerados não avaliáveis quanto a resposta ou em falta (18 vs. 6 doentes) - Tabela 5.

Tabela 5 – Taxa de resposta objetiva avaliada por IRC

Tumour response	Cabozantinib (N = 79)	Sunitinib (N = 78)
Objective response rate (95% CI)	20% (12%—31%)	9% (4%—18%)
Best overall response		
Confirmed partial response	16 (20%)	7 (9%)
Stable disease	43 (54%)	30 (38%)
Progressive disease	14 (18%)	23 (29%)
Unevaluable or missing ^a	6 (8%)	18 (23%)

Resultados de Segurança

- 1.19. A incidência de eventos adversos (de qualquer grau), independentemente da causalidade, foi de 96% com o cabozantinib e 99% com o sunitinib.
- 1.20. Incidência de eventos adversos G3 ou G4: 68% dos doentes para o grupo de cabozantinib e 65% dos doentes para o grupo de sunitinib. Os eventos adversos G3 ou G4 mais comuns para o cabozantinib foram hipertensão (28%), diarreia (10%), eritrodisestesia palmar-plantar (8%) e fadiga (6%); para o sunitinib foram hipertensão (21%), fadiga (17%), diarreia (11%) e trombocitopénia (11%).
- 1.21. A descontinuação do tratamento por eventos adversos ocorreu em 21% no grupo do cabozantinib e 22% dos doentes no grupo do sunitinib.
- 1.22. Mortes relacionadas com o tratamento: ocorreram em 2 doentes tratados com cabozantinib (insuficiência renal aguda e sepsis) e em 4 doentes tratados com sunitinib (sepsis, insuficiência respiratória, patologia vascular e morte súbita). Na avaliação de segurança inicialmente publicada, tinha sido considerada 1 morte adicional relacionada com o tratamento no grupo tratado com cabozantinib (por perfuração do jejuno).

2. Revisão Sistemática da Literatura e Meta-análise em Rede de Schmidt et al ⁽²⁾

Objetivo

- 2.1. Avaliar a eficácia de forma indireta do cabozantinib em comparação com as restantes terapêuticas standards no tratamento do CCR.

Revisão Sistemática da Literatura

- 2.2. Foi efetuada uma revisão sistemática da literatura em Junho de 2017 na MEDLINE, Embase e base de dados da Cochrane.
- 2.3. A população incluiu doentes com idade ≥ 18 anos com diagnóstico de CCR avançado não tratado (Tabela 6).

Tabela 6 – Critérios de Inclusão e Exclusão da Revisão Sistemática da Literatura

Category	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Adult patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma, previously untreated	> Patients <18 years of age > Healthy subjects > Animal studies
Intervention	The following interventions in the first-line setting: > Cabozantinib (Cabometyx TM) [monotherapy] > Sunitinib (Sutent [®]) [monotherapy] > Pazopanib (Votrient [®]) [monotherapy] > Interferon alfa [monotherapy] > Interleukin-2 [monotherapy] > Sorafenib (Nexavar [®]) [monotherapy] > Bevacizumab (Avastin [®]) + Interferon alfa > Temsirolimus (Torisel [®]) [monotherapy] > Tivozanib (Fotivda) [monotherapy]	Combination therapies of listed interventions
Comparator	> Any from the included list > Placebo > Best supportive care (BSC)	
Outcome	> Overall Survival (OS) > Progression-free survival (PFS) > Treatment discontinuation > Adverse events (AE) (incidence of AE, SAE, grade 3/4)	
Study design	> RCT > Letters reporting a RCT > Systematic reviews, meta-analyses, HTA [for screening of bibliographies only, thereafter excluded]	
Language	English, French, German, Italian, Spanish	
Country	No restrictions	
Search time	1980 onwards	

2.4. A figura 7 mostra o fluxograma PRISMA da seleção dos estudos.

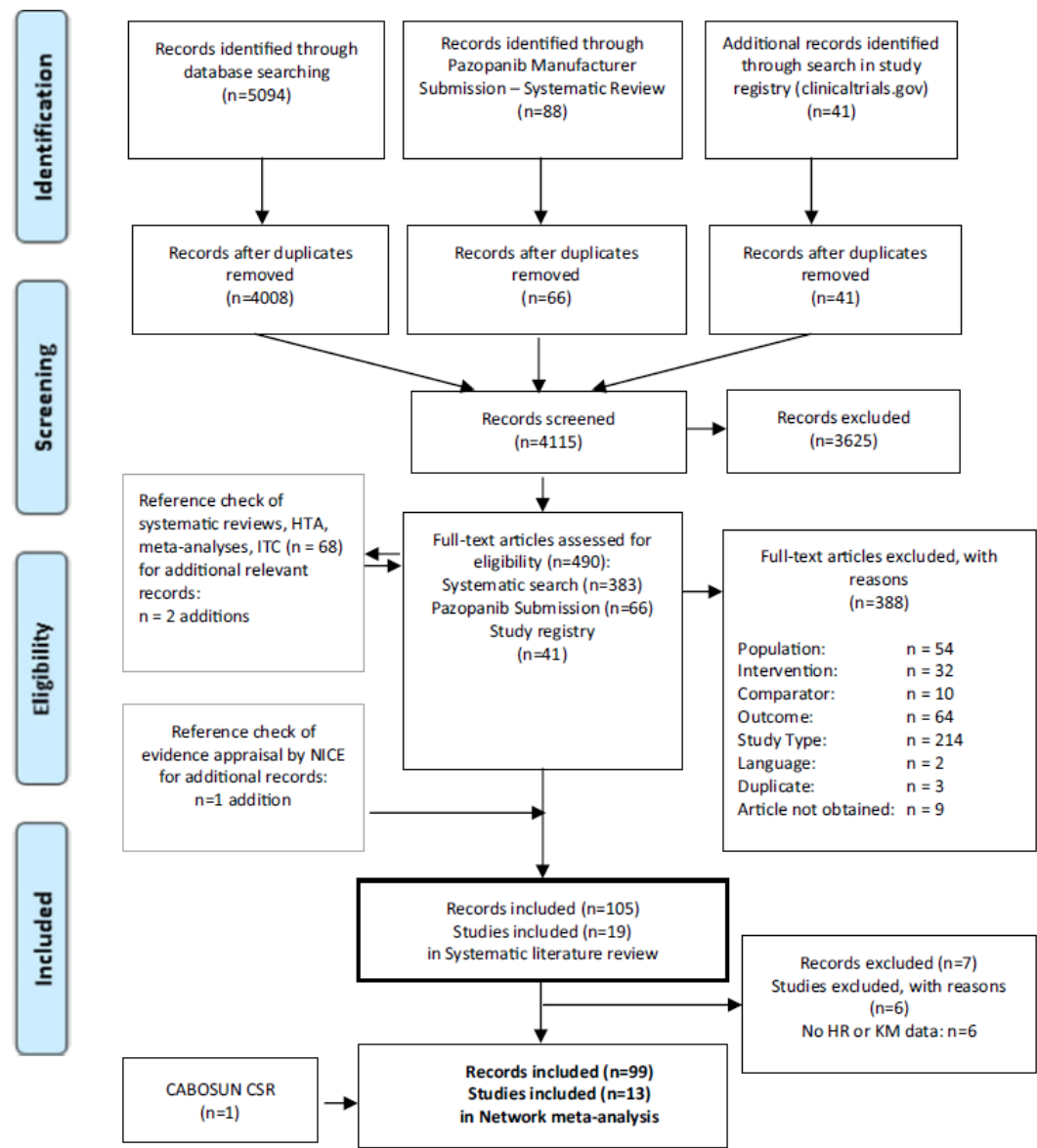


Figura 7 – Diagrama PRISMA da pesquisa efetuada.

2.5. A tabela 7 mostra as características dos estudos incluídos na NMA.

Tabela 7 - Características dos estudos incluídos na NMA

Study identifier	Main publication	Study Agents	Included/ Excluded from network meta-analysis (NMA), Reason of exclusion	Critical appraisal (Based on the recommendations in the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) manufacturer's template)						
				Was randomisation carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factor?	Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
Alliance A031203 CABOSUN; NCT01835158	Choueiri et al. 2017 [21], CSR [3]	cabozantinib sunitinib	NMA	●	●	●	●	●	●	●
CESAR ^a ; NCT00700258	Bergmann et al. 2015 [22]	temsirolimus sunitinib	Excluded from NMA: No HR or RM data available	Abstract only - cannot be assessed						
SWITCH; NCT00732954	Eichlbauer et al. 2015 [23]	sunitinib; sorafenib sorafenib; sunitinib	NMA	●	●	●	●	●	●	●
PISCES; NCT01064330	Escudier et al. 2014 [24]	paoparib; sunitinib sunitinib; paoparib	Excluded from NMA: No HR or RM data available	●	●	●	●	●	●	●
CROSS-JACC; NCT01481870	Tomita et al. 2014 [25]	sunitinib sorafenib	NMA	Poster only - cannot be assessed						
Hinotbu 2013 ^a	Hinotbu et al. 2013 [26]	interferon alfa	Excluded from NMA: No patient baseline risk category available	●	●	●	●	●	●	●
TIVO-1; NCT01030783	Motzer et al. 2013 [27]	tyrosinib sorafenib	NMA	●	●	●	●	●	●	●
COMPARE2; NCT00720941	Motzer et al. 2013 [28]	paoparib sunitinib	NMA	●	●	●	●	●	●	●
TORAVA; NCT00619268	Negrier et al. 2011 [29]	sunitinib bevacizumab + interferon alfa	NMA	●	●	●	●	●	●	●
TARGET; NCT00073307	Negrier et al. 2010 [30]	sorafenib placebo	NMA	●	●	●	●	●	●	●
NCT00344382; VEGIS192	Sternberg et al. 2010 [31]	paoparib placebo	NMA	●	●	●	●	●	●	●
NCT00117497	Escudier et al. 2009 [32]	sorafenib interferon alfa-2a	NMA	●	●	●	●	●	●	●
NCT00086677; NCT00083889	Motzer et al. 2009 [33], Motzer et al. 2007 [34]	sunitinib interferon alfa	NMA	●	●	●	●	●	●	●
CALGB90206; NCT00072046	Ravi et al. 2008 [35]	bevacizumab + interferon alfa interferon alfa-2a	NMA	●	●	●	●	●	●	●
AVOREN; NCT00738530	Escudier et al. 2007 [36]	bevacizumab + interferon alfa interferon alfa-2a temsirolimus	NMA	●	●	●	●	●	●	●
Global ARCC; NCT00655468	Hudes et al. 2007 [37]	interferon alfa-2a	NMA	●	●	●	●	●	●	●
PERCY Quattro; NCT00291369	Negrier et al. 2007 [38]	interferon alfa 2a interferon 2	Excluded from NMA: No HR or RM data available	●	●	●	●	●	●	●
Boccardo 1998 ^b	Boccardo et al. 1998 [19]	interleukin-2 interferon alfa-2a	Excluded from NMA: No patient baseline risk category / no information about prior therapy	●	●	●	●	●	●	●
Study of Groupe Français d'Immunothérapies	Negrier et al. 1998 [39]	interleukin-2 interferon alfa-2a	Excluded from NMA: No patient baseline risk category available	●	●	●	●	●	●	●

Note: only study arms with treatment in scope of this review are included in this table

HR hazard ratio, KM Kaplan-Meier (curve)

^a Study of the CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV and Interdisciplinary Renal Cell Carcinoma Group of the German Cancer Society (IAGN)

^b NCT number not identified

2.6. A tabela 8 mostra as características basais dos doentes dos estudos incluídos na NMA.

Tabela 8 - Características basais dos doentes dos estudos incluídos na NMA.

Trial	Arm	MSKCC risk category [data are presented as n (%)]			ECOG performance status [Data are presented as n (%)]		
		Favorable	Intermediate	Poor	0	1	2
CABOSUN ^a Choueiri et al. 2017 [21], CSR [40] SWITCH Eichelberg et al. 2015 [23]	Cabozantinib	0 (0)	64 (81.0)	15 (19.0)	36 (45.6)	33 (41.8)	10 (12.7)
	Sunitinib	0 (0)	63 (80.8)	15 (19.2)	36 (46.2)	32 (41.0)	10 (12.8)
	Sorafenib-> Sunitinib	71 (39)	108 (59)	1 (0.5)	116 (66)	55 (31)	0 (0)
	Sunitinib-> Sorafenib	82 (45)	94 (51)	1 (0.5)	106 (60)	66 (38)	1 (0.6)
CROSS-J-ROC Tomita et al. 2017 [20]	Sunitinib-> Sorafenib	12 (21)	45 (79)	0 (0)	Not provided		
	Sorafenib-> Sunitinib	14 (22)	49 (78)	0 (0)			
	Sunitinib	70 (27)	173 (67)	17 (7)	116 (45)	144 (55)	0 (0)
	Tivozanib	87 (34)	160 (62)	10 (4)	139 (54)	118 (46)	0 (0)
COMPARZ Motzer et al. 2013 [28] TORAVA Negrier et al. 2011 [29]	Pazopanib	151 (27)	322 (58)	67 (12)	Not provided		
	Sunitinib	152 (27)	328 (59)	52 (9)			
	Sunitinib	12 (31)	23 (59)	4 (10)	37 (88)		5 (12)
	Interferon + Bevacizumab	14 (39)	16 (44)	6 (17)	36 (88)		5 (12)
TARGIE Negrier et al. 2010 [30] VEG105192 ^b Sternberg 2013 [41], Sternberg 2010 [31]	Sorafenib	41 (53.2)	36 (46.8)	0 (0)	40 (51.9)	36 (46.8)	1 (1.3)
	Placebo	38 (45.2)	46 (54.8)	0 (0)	31 (36.9)	53 (63.1)	0 (0)
	Pazopanib	113 (39)	159 (55)	9 (3)	123 (42)	167 (58)	0 (0)
	Placebo	57 (39)	77 (53)	5 (3)	60 (41)	85 (59)	0 (0)
NCT00117637 Escudier et al. 2009 [32] NCT00083889 Motzer et al. 2007b [34] CALGB 90206 Rini et al. 2008 [35]	Sorafenib	52 (53.6)	44 (45.4)	1 (1.0)	56 (57.7)	41 (42.3)	0 (0)
	IFN	47 (51.1)	44 (47.8)	0 (0)	49 (53.3)	43 (46.7)	0 (0)
	Sunitinib	143 (38)	209 (56)	23 (6)	231 (62)	144 (38)	0 (0)
	IFN	121 (34)	212 (59)	25 (7)	229 (61)	146 (39)	0 (0)
AVOREN Escudier et al. 2007 [36] ARCC/NCT00065468 Hudes et al. 2007 [37]	Bevacizumab+IFN	97 (26)	234 (64)	38 (10)	230 (62)	132 (36)	7 (2)
	IFN	95 (26)	231 (64)	37 (10)	227 (62)	133 (37)	3 (1)
	Bevacizumab+IFN	87 (27)	183 (56)	29 (9)	Not provided		
	Placebo+IFN	93 (29)	180 (56)	25 (8)			
	Interferon	0 (0)	50 (24)	157 (76)	Not provided		
	Temsirolimus	0 (0)	64 (31)	145 (69)			

Note: only study arms with treatment in scope of this review are included in this table

CSR Clinical Study Report, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, HR hazard ratio, MSKCC Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, OS overall survival, PFS progression-free survival

^aIn the CABOSUN trial, patients were classified by IMDC (The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) prognostic criteria

^bTivo-1 and VEG105192 trials: baseline characteristics for mixed population (treatment-naïve and pre-treated), not reported for subgroup of treatment-naïve patients only

Resultados

2.7. A figura 8 mostra a rede criada para a PFS no grupo de risco intermédio.

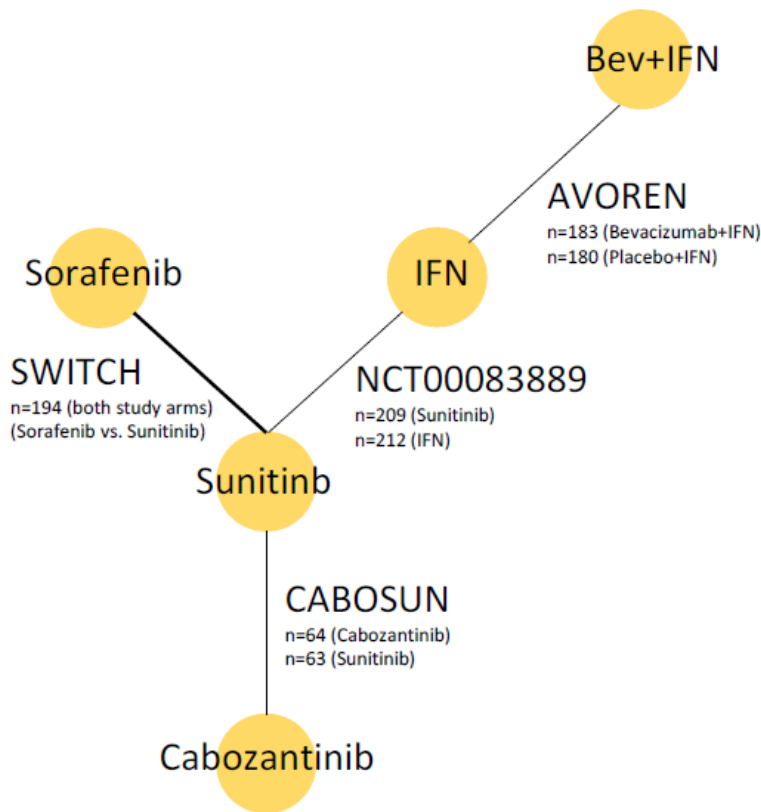


Figura 8 – Rede da PFS no grupo de risco intermédio.

2.8. A figura 9 mostra os resultados comparativos da PFS no grupo dos doentes de risco intermédio.

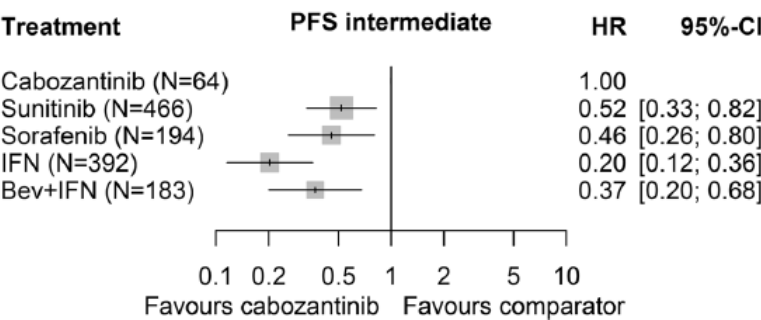


Figura 9 - Resultados comparativos da PFS no grupo dos doentes de risco intermédio

2.9. A figura 10 mostra a rede criada para a OS no grupo de risco intermédio.

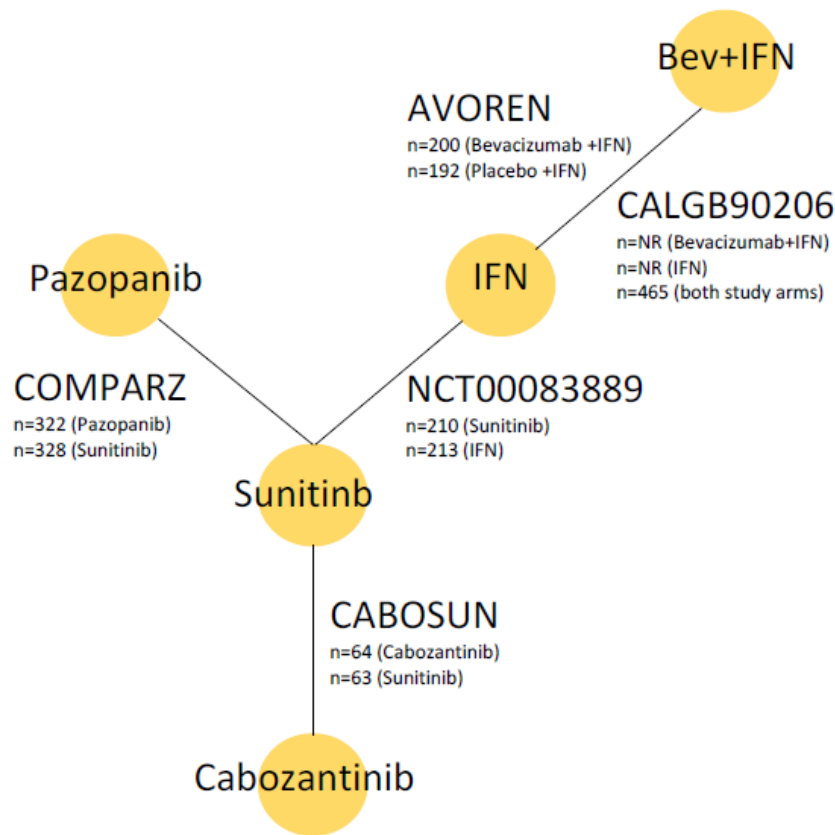


Figura 10 – Rede da OS no grupo de risco intermédio.

2.10. A figura 11 mostra os resultados comparativos da OS no grupo dos doentes de risco intermédio.

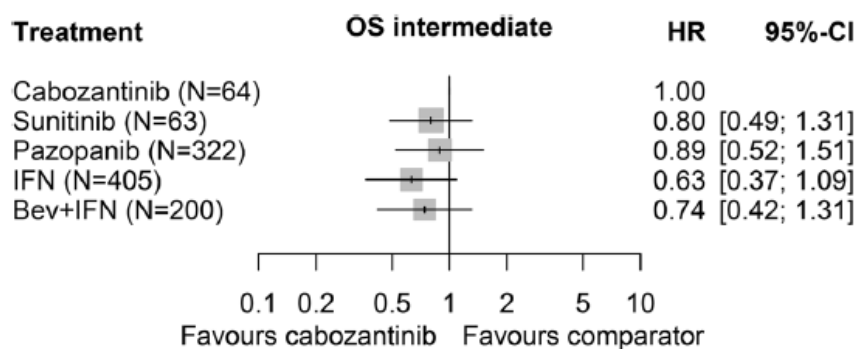


Figura 11 - Resultados comparativos da OS no grupo dos doentes de risco intermédio

2.11. A figura 12 mostra a rede criada para a PFS no grupo de risco alto.

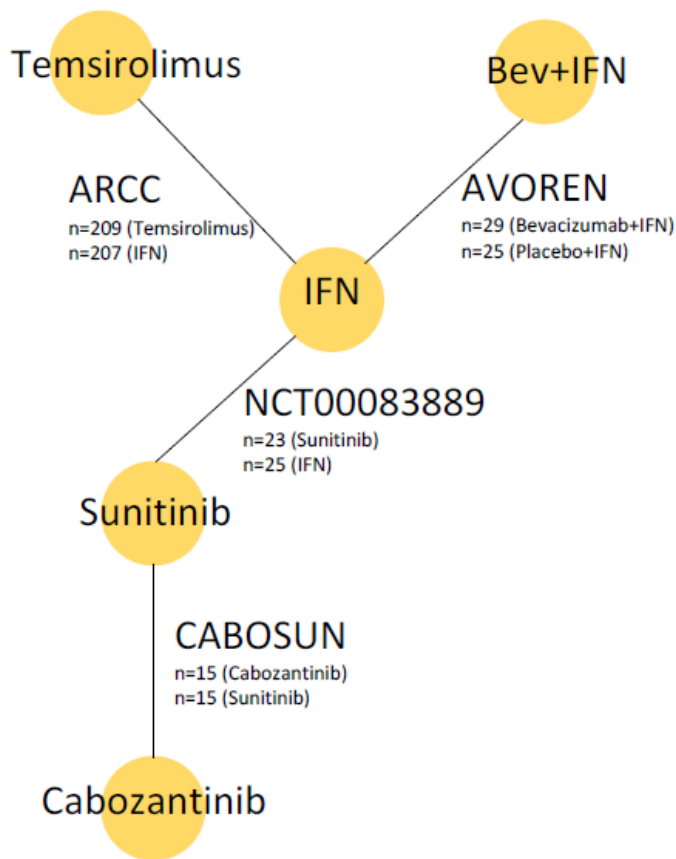


Figura 12 – Rede da PFS no grupo de risco alto.

2.12. A figura 13 mostra os resultados comparativos da PFS no grupo dos doentes de risco alto.

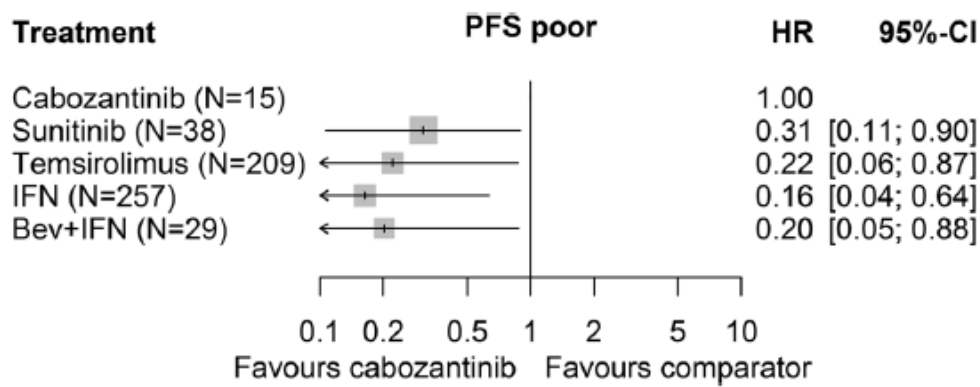


Figura 13 - Resultados comparativos da PFS no grupo dos doentes de risco alto

2.13. A figura 14 mostra a rede criada para a OS no grupo de risco alto.

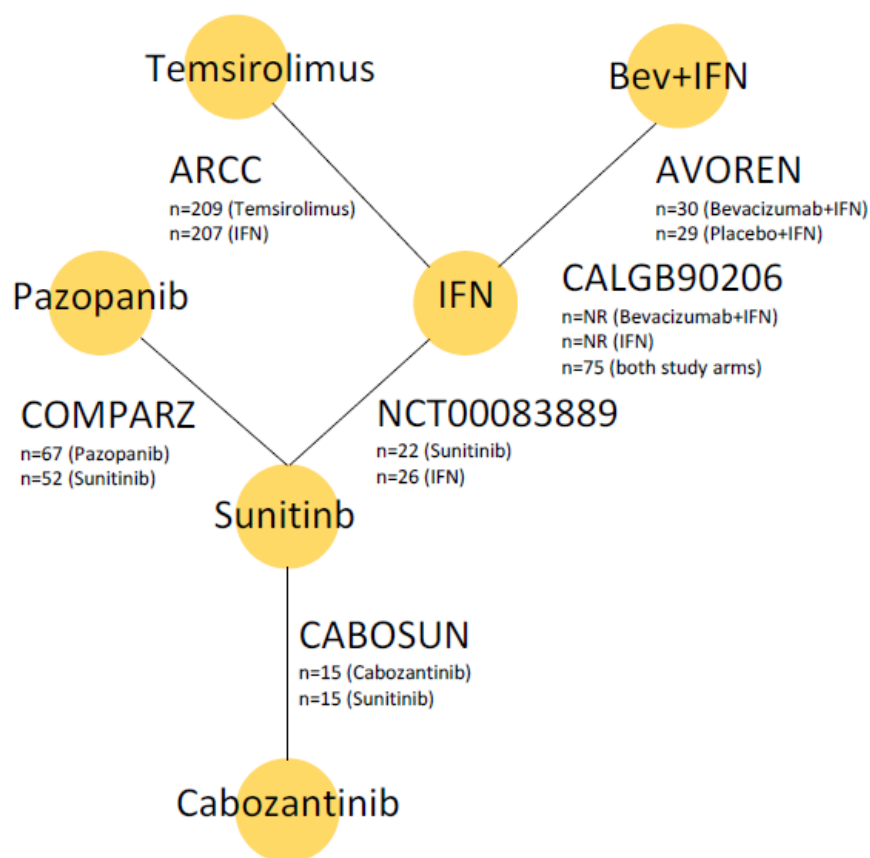


Figura 14 – Rede da OS no grupo de risco alto.

2.14. A figura 15 mostra os resultados comparativos da OS no grupo dos doentes de risco alto.

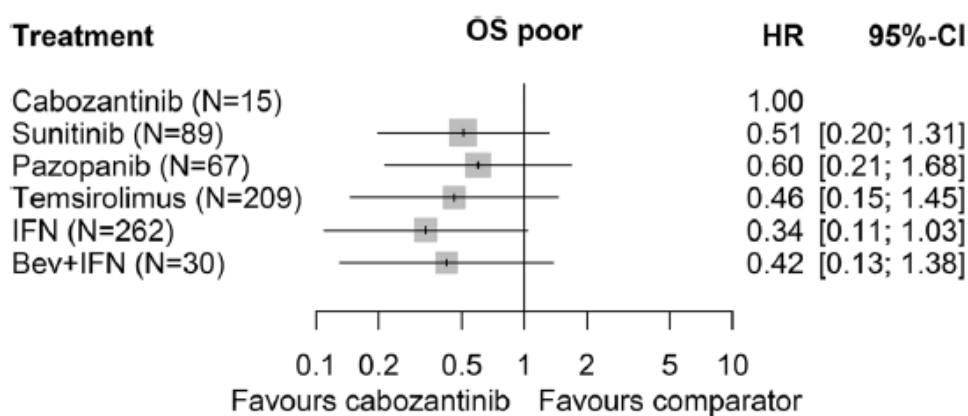


Figura 15 - Resultados comparativos da OS no grupo dos doentes de risco alto

3. Revisão Sistemática da Literatura e Meta-análise em Rede de Wallis et al ⁽³⁾

Objetivo

- 3.1. Avaliar a eficácia de forma indireta do cabozantinib em comparação com as restantes terapêuticas standards no tratamento do CCR.

Revisão Sistemática da Literatura

- 3.2. Foi efetuada uma revisão sistemática da literatura em Outubro de 2017 na MEDLINE, Embase e base de dados da Cochrane.
- 3.3. A população incluiu doentes com idade ≥ 18 anos com diagnóstico de CCR avançado não tratado.
- 3.4. A figura 16 mostra o fluxograma PRISMA da seleção dos estudos.

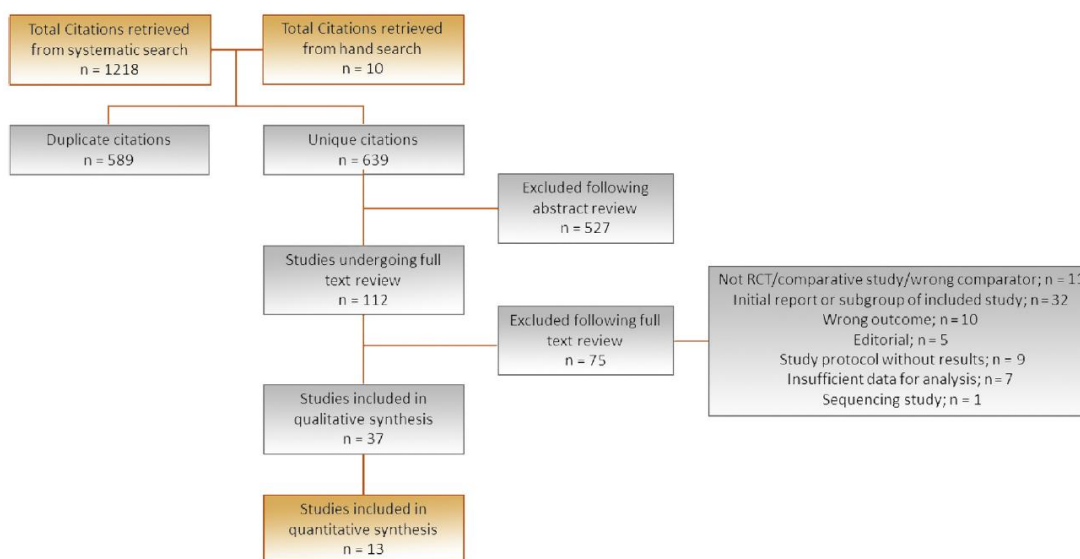


Figura 16 – Diagrama PRISMA da pesquisa efetuada.

3.5. A tabela 9 mostra as características basais dos doentes dos estudos incluídos na NMA.

Tabela 9 - Características basais dos doentes dos estudos incluídos na NMA.

Study	Study interval	Region	Intervention (n)	Control (n)	Patient characteristics	Pertinent inclusion criteria
Atkins et al [25]	January 2014–October 2016	USA, Czechia, France, Germany, Italy, Poland, Romania, Spain, UK	Atezolizumab + Bevacizumab (101)	Sunitinib (101)	NR	- Clear cell or sarcomatoid histology component - Measurable disease per RECIST
Choueiri et al [14,28]	July 2013–April 2015	USA	Cabozantinib (79)	Sunitinib (78)	- Median age (range): Cabozantinib 63 yr (40–82); Sunitinib 64 yr (31–87) - Male (%): Cabozantinib 83.5%; Sunitinib 73.1% - ECOG PS 0 (%): Cabozantinib 45.6%; Sunitinib 46.2%	- Clear cell histology component - Measurable disease per RECIST - Intermediate or poor risk by IMDC criteria
Cirkel et al [24]	September 2012–April 2014	Netherlands	Pazopanib + Everolimus (52)	Pazopanib (49)	Median age (range): Pazopanib + Everolimus 65 yr (44–87); Pazopanib 67 yrs (38–82) - Male (%): Pazopanib + Everolimus 73%; Pazopanib 63% - ECOG PS 0 (%): Pazopanib + Everolimus 60%; Pazopanib 53%	- Histology confirmed RCC - Measurable disease per RECIST
Eichelberg et al [23]	February 2009–December 2011	Germany	Sorafenib (182)	Sunitinib (183)	- Median age (range): Sorafenib 64 yr (39–84); Sunitinib 65 yr (40–83) - Male (%): Sorafenib 76%; Sunitinib 74% - ECOG PS 0 (%): Sorafenib 66%; Sunitinib 60%	- Histology confirmed RCC - Unsuitable for cytokine therapy - ≥1 measurable lesion per RECIST - Favorable or intermediate MSKCC risk score
Escudier et al [4]	October 2014–June 2017	USA, Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czechia, Denmark, Finland, France, Germany, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, South Korea, Mexico, Netherlands, Poland, Spain, Sweden, Taiwan, Turkey, UK	Nivolumab + Ipilimumab (550)	Sunitinib (546)	- Median age: Nivolumab + Ipilimumab 62 yr; Sunitinib 62 yr - Male (%): Nivolumab + Ipilimumab 75%; Sunitinib 72%	- Clear cell histology component - Measurable disease per RECIST
Hutson et al [22,29]	June 2010–April 2011	Ukraine, Chile, Russia, China, USA, India, Philippines, Romania, Malaysia, Mexico, Bosnia and Herzegovina, South Africa, Bulgaria	Axitinib (192)	Sorafenib (96)	- Median age (range): Axitinib 58 yr (23–83); Sorafenib 58 yr (20–77) - Male (%): Axitinib 70%; Sorafenib 77% - ECOG PS 0 (%): Axitinib 57%; Sorafenib 57%	- Clear cell histology component - Measurable disease per RECIST - At least 2 weeks since previous radiotherapy or surgery
Motzer et al [21,27]	August 2008–September 2011	USA, Australia, Canada, China, Germany, Ireland, Italy, Japan, South Korea, Netherlands, Spain, Sweden, Taiwan, UK	Pazopanib (557)	Sunitinib (553)	- Median age (range): Pazopanib 61 yr (18–88); Sunitinib 62 yr (23–86) - Male (%): Pazopanib 71%; Sunitinib 75% - Karnofsky PS 90–100 (%): Pazopanib 75%; Sunitinib 76%	- Clear cell histology component - Measurable disease per RECIST
Motzer et al [16]	February 2010–August 2010	USA, Argentina, Bulgaria, Canada, Chile, Czech Republic, France, Hungary, India, Italy, Poland, Romania, Russia, Serbia, Ukraine, UK	Tivozanib (181)	Sorafenib (181)	- Median age (range): Tivozanib 59 yr (23–83); Sorafenib 59 yr (23–85) - Male (%): Tivozanib 71%; Sorafenib 74% - ECOG PS 0 (%): Tivozanib 45%; Sorafenib 54%	- Clear cell histology component - Measurable disease per RECIST - Prior nephrectomy
Motzer et al [5]	May 2015–September 2017	USA, Australia, Bosnia and Herzegovina, Brazil, Canada, Czechia, Denmark, France, Germany, Italy, Japan, South Korea, Mexico, Poland, Russia, Singapore, Spain, Taiwan, Thailand, Turkey, UK	Atezolizumab + Bevacizumab (454)	Sunitinib (461)	- Median age (range): Atezolizumab + Bevacizumab 62 yr (24–88); Sunitinib 60 yr (18–84) - Male (%): Atezolizumab + Bevacizumab 70%; Sunitinib 76% - KPS ≥80 (%): Atezolizumab + Bevacizumab (91%); Sunitinib (92%)	- Clear cell and/or sarcomatoid histology - KPS ≥ 70 - Tumor tissue available for PD-L1 staining
Tomita et al [26]	January 2010–July 2013	Japan	Sunitinib (57)	Sorafenib (63)	NR	- Histology confirmed RCC - Favorable or intermediate MSKCC risk score

MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center; NR = not reported; RCC = renal cell carcinoma; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

3.6. A tabela 10 mostra os resultados da PFS, OS e eventos adversos grau 3 ou 4 dos estudos incluídos.

Tabela 10 - PFS, OS e eventos adversos grau 3 ou 4 dos estudos incluídos

Study	Intervention vs control	Median PFS Int (mo)	Median PFS control (mo)	PFS HR (95% CI)	Median OS Int (mo)	Median OS control (mo)	OS HR (95% CI)	% AE Int	% AE control
Atkins et al [25]	Atezolizumab + Bevacizumab vs Sunitinib	11.7	8.4	1.00 (0.69–1.45)	NA	NA	NA	NA	NA
Choueiri et al [14,28]	Atezolizumab vs Sunitinib	6.1	8.4	1.19 (0.82–1.71)	NA	NA	NA	NA	NA
Cirkl et al [24]	Cabozantinib vs Everolimus vs Pazopanib	8.2 7.4	5.6 9.4	0.48 (0.31–0.74) 0.81 (0.50–1.29)	26.6 35.0	21.2 18.5	0.79 (0.53–1.20) 0.90 (0.51–1.58)	65.8 42.3	62.8 49.0
Eichelberg et al [23]	Sorafenib vs Sunitinib	5.9	8.5	1.19 (0.97–1.47)*	NA	NA	NA	64.3	64.5
Escudier et al [4]	Nivolumab + Ipilimumab vs Sunitinib	12.4	12.3	0.98 (0.79–1.23)†	NR	32.9	0.68 (0.49–0.95)*	45.8	61.7
Hutson et al [22,29]	Axitinib vs Sorafenib	10.1	6.5	0.77 (0.56–1.05)	NA	NA	NA	33.3	25.0
Motzer et al [21,27]	Pazopanib vs Sunitinib	8.4	9.5	1.05 (0.90–1.22)	28.3	29.1	0.92 (0.79–1.06)	NA	NA
Motzer et al [16]	Tivozanib vs Sorafenib	12.7	9.1	0.76 (0.58–0.99)	NA	NA	NA	NA	NA
Motzer et al [5]	Atezolizumab + Bevacizumab vs Sunitinib	11.2	8.4	0.83 (0.70–0.97)	NR	NR	0.81 (0.63–1.03)	40%	54%
Tomita et al [26]	Sunitinib vs Sorafenib	8.7	7.0	0.67 (0.42–1.08)	NA	NA	NA	NA	NA

* 90% CI.
† 99.1% CI.
99.8% CI.
AEs = adverse events; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; Int = intervention; NA = not applicable; NR = not reached; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.

Resultados

3.7. A figura 17 mostra a rede criada para a PFS.

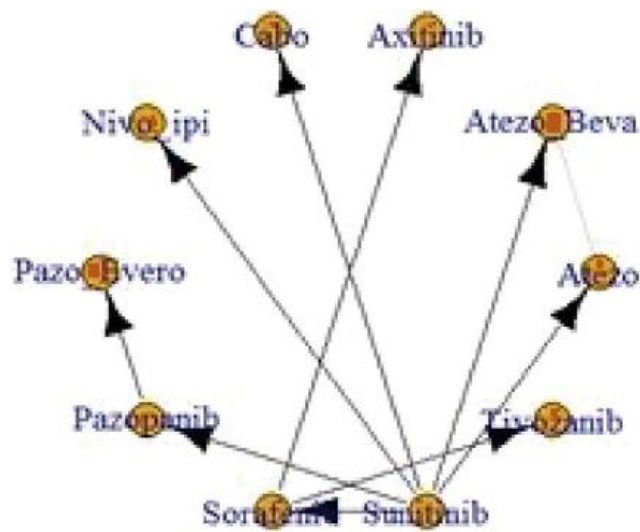


Figura 17 – Rede da PFS.

3.8. A figura 18 mostra os resultados comparativos da PFS.

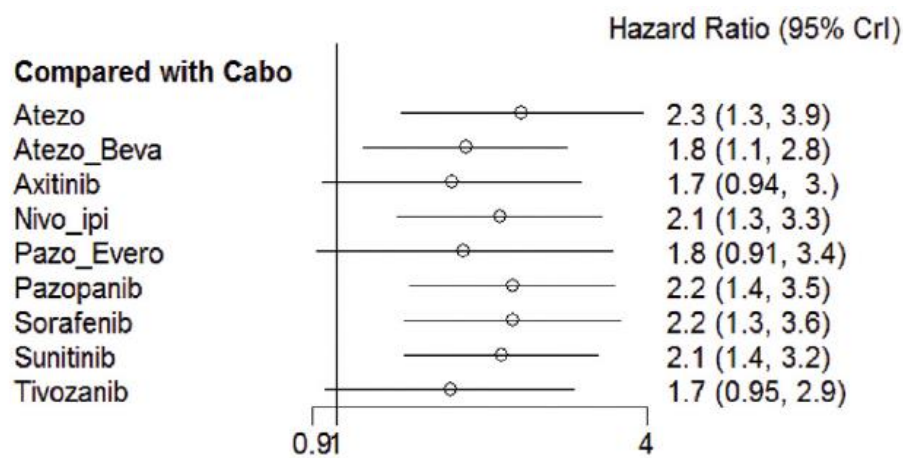


Figura 18 - Resultados comparativos da PFS

3.9. A figura 19 mostra a rede criada para a OS.

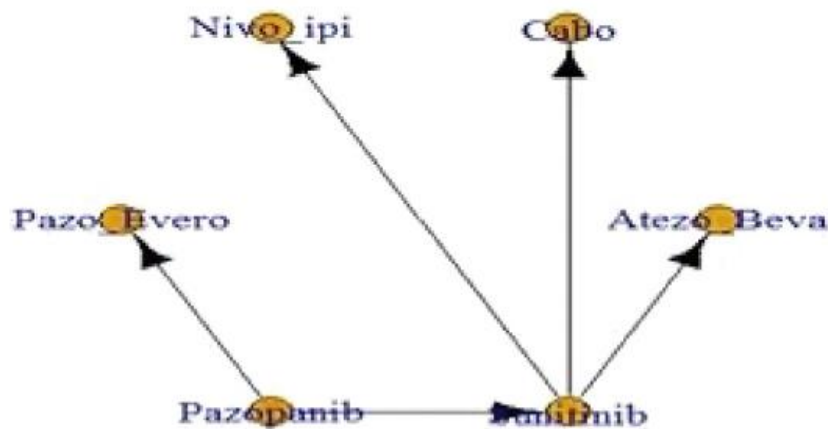


Figura 19 – Rede da OS.

3.10. A figura 20 mostra os resultados comparativos da OS.

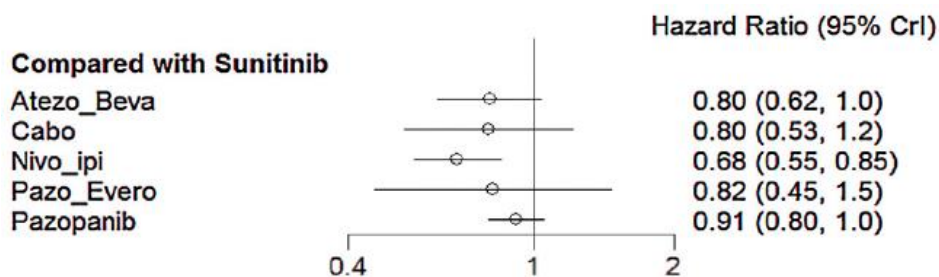


Figura 20 - Resultados comparativos da OS

3.11. A figura 21 mostra a rede criada para os eventos adversos.



Figura 21 – Rede dos eventos adversos.

3.12. A figura 22 mostra os resultados comparativos dos eventos adversos.

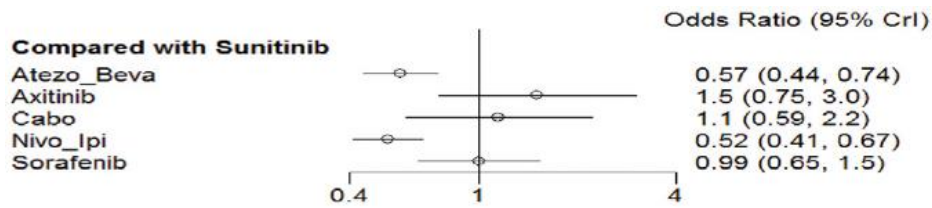


Figura 22 - Resultados comparativos dos eventos adversos

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Subpopulação 1 - Doentes adultos com diagnóstico de carcinoma de células renais, não submetidos a tratamento sistémico prévio, com histologia de células claras, avançado de risco intermédio. (Comparação do cabozantinib com o sunitinib e o pazopanib)

Sobrevivência Global

- 6.1 Na meta análise em rede para o grupo de risco intermédio a sobrevivência global foi semelhante entre o cabozantinib e o sunitinib, com um HR de 0,80 (IC 95% 0,49 a 1,31) e entre o cabozantinib e o pazopanib, com um HR de 0,89 (IC 95% 0,52 a 1,51).
- 6.2 Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do cabozantinib relativamente ao sunitinib ou ao pazopanib no outcome sobrevivência global.

Sobrevivência Livre de Progressão

- 6.3 No estudo CABOSUN no grupo de risco intermédio a sobrevida livre de progressão foi de 11,4 meses no grupo do cabozantinib e de 6,1 meses no grupo do sunitinib, HR 0,52 (IC 95% 0,32 a 0,82).
- 6.4 Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do cabozantinib relativamente ao sunitinib no outcome sobrevivência livre de progressão. Não existem dados comparativos do sunitinib com o pazopanib.

Taxa de resposta

- 6.5 Não existem dados disponíveis para avaliar este outcome.

Duração mediana da resposta

- 6.6 Não existem dados disponíveis para avaliar este outcome.

Avaliação da qualidade de vida

- 6.7 Não existem dados disponíveis para avaliar este outcome.

Cabometyx (Cabozantinib)

Número de eventos adversos

- 6.8 Na análise da população global do estudo CABOSUN a incidência de eventos adversos foi de 96% no grupo do cabozantinib e 99% no grupo do sunitinib.
- 6.9 Assim, não existe evidência de dano adicional do cabozantinib no outcome número de eventos adversos.

Número de eventos adversos graves

- 6.10 Não existem dados disponíveis para avaliar este outcome.

Taxas de reações adversas grau 3 e 4

- 6.11 Na análise da população global do estudo CABOSUN a incidência de eventos adversos grau 3 ou 4 foi de 68% no grupo do cabozantinib e 65% no grupo do sunitinib.
- 6.12 Assim, não existe evidência de dano adicional do cabozantinib no outcome taxa de reações adversas grau 3 ou 4.

Mortalidade relacionada com o tratamento

- 6.13 Na análise da população global do estudo CABOSUN a mortalidade relacionada com o tratamento foi de 2 mortes no grupo do cabozantinib e 4 mortes no grupo do sunitinib.
- 6.14 Assim, não existe evidência de dano adicional do cabozantinib no outcome mortalidade relacionada com o tratamento.

Taxa de abandono por toxicidade

- 6.15 Na análise da população global do estudo CABOSUN a taxa de abandono por toxicidade foi de 21% no grupo do cabozantinib e 22% no grupo do sunitinib.
- 6.16 Assim, não existe evidência de dano adicional do cabozantinib no outcome taxa de abandono por toxicidade.

Cabometyx (Cabozantinib)

Subpopulação 2 - Doentes adultos com diagnóstico de carcinoma de células renais, não submetidos a tratamento sistémico prévio, com histologia de células claras, avançado de risco alto. (Comparação do cabozantinib com o sunitinib e o temsirolimus)

No estudo CABOSUN só foram incluídos 15 doentes tratados com cabozantinib, o que não permite retirar conclusões com um grau de certeza aceitável para esta subpopulação.

Subpopulação 3 - Doentes adultos com diagnóstico de carcinoma de células renais, não submetidos a tratamento sistémico prévio, com histologia de células não claras, avançado de risco intermédio ou alto. (Comparação do cabozantinib com o sunitinib)

Não existem dados disponíveis para avaliar esta subpopulação.

7. Qualidade da evidência submetida

Na evidência submetida para a subpopulação 1 a qualidade da evidência é baixa para todos os outcomes, dado trata-se de dados resultantes da análise de subgrupos de um estudo de fase II, aberto, ou da comparação indireta dos resultados desse subgrupo.

Na evidência submetida para a subpopulação 2 a qualidade da evidência é muito baixa, o que traduz um grau de incerteza muito elevado nos resultados atingidos. Salienta-se a inclusão de apenas 15 doentes tratados com cabozantinib.

Não foi submetida evidência para a subpopulação 3.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Analizou-se o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de cabozantinib na indicação “Tratamento de primeira linha de adultos com Carcinoma de Células Renais (CCR) avançado com risco intermédio ou alto”.

Foram definidas para a avaliação 3 subpopulações, a subpopulação 1 com doentes de histologia de células claras e de risco intermédio, cujos comparadores são o sunitinib e o pazopanib; a subpopulação 2 com doentes de histologia de células claras e de risco alto, cujos comparadores são o sunitinib e o temsirolimus; a subpopulação 3 com doentes de histologia de células não claras de risco intermédio ou alto.

Nota-se que a evidência existente do cabozantinib em utilização em 1ª linha resulta do estudo CABOSUN, estudo aberto, de fase II, aleatorizado de comparação do cabozantinib com o sunitinib, em doentes com carcinoma de células claras avançado de risco intermédio ou alto. Não foram assim incluídos doentes com histologia de células não claras, não existindo desta forma qualquer evidência disponível para a subpopulação 3.

No estudo CABOSUN o cabozantinib apresentou uma melhoria da sobrevida livre de progressão com o cabozantinib em comparação com o sunitinib, não existindo evidência de valor terapêutico acrescentado ou resultados disponíveis na sobrevida global, taxa de resposta, duração mediana da

Cabometyx (Cabozantinib)

resposta ou qualidade de vida. No estudo CABOSUN o cabozantinib não apresentou evidencia de dano adicional relativamente ao sunitinib no outcome taxa de eventos adversos, taxa de eventos adversos grau 3 ou 4, mortalidade associada ao tratamento ou abandono do estudo por toxicidade.

Salienta-se que para a subpopulação 1 no estudo CABOSUN no grupo de risco intermédio a sobrevida livre de progressão foi de 11,4 meses no grupo do cabozantinib e de 6,1 meses no grupo do sunitinib, HR 0,52 (IC 95% 0,32 a 0,82). Não existiu evidência de valor terapêutico acrescentado na sobrevivência global, nem resultados disponíveis da taxa de resposta, duração mediana da resposta ou qualidade de vida. Na subpopulação 1 a sobrevivência global foi sobreponível entre o cabozantinib e o pazopanib, não existindo dados disponíveis para os restantes outcomes.

Para a subpopulação 2 no estudo CABOSUN apenas foram incluídos 15 doentes tratados com cabozantinib, o que não permite retirar conclusões adequadas para este subgrupo de doentes.

Não foram identificados problemas significativos de segurança do cabozantinib.

9. Valor terapêutico acrescentado

Analizou-se o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de cabozantinib na indicação “Tratamento de primeira linha de adultos com Carcinoma de Células Renais (CCR) avançado com risco intermédio ou alto”.

Concluiu-se que:

1. O cabozantinib apresenta uma sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável comparativamente ao sunitinib nos doentes com carcinoma renal avançado, de histologia de células claras, de risco intermédio;
2. Existe evidência de comparabilidade do cabozantinib com o pazopanib nos doentes com carcinoma renal avançado, de histologia de células claras, de risco intermédio;
3. Não existem dados disponíveis adequados para avaliar o cabozantinib nos doentes com carcinoma renal avançado, de histologia de células claras, de risco alto;
4. Não existem dados disponíveis para a avaliação do cabozantinib nos doentes com carcinoma renal avançado, de histologia de células não claras.

Recomenda-se assim o não financiamento do medicamento em 1ª linha nos doentes com carcinoma renal de células não claras e nos doentes com carcinoma renal de células claras de alto risco.

Estas conclusões baseiam-se no seguinte:

- Estudo CABOSUN, estudo aberto, de fase II, aleatorizado de comparação do cabozantinib com o sunitinib, em doentes com carcinoma de células claras avançado de risco intermédio ou alto. Não foram assim incluídos doentes com histologia de células não claras, não existindo desta forma qualquer evidência disponível para a subpopulação 3.
- No estudo CABOSUN o cabozantinib apresentou uma melhoria da sobrevida livre de progressão, taxa de resposta e duração mediana da resposta com o cabozantinib em comparação com o sunitinib, não existindo evidência de valor terapêutico acrescentado ou resultados disponíveis na sobrevida global, ou qualidade de vida.
- No estudo CABOSUN o cabozantinib não apresentou evidência de dano adicional relativamente ao sunitinib no outcome taxa de eventos adversos, taxa de eventos adversos grau 3 ou 4, mortalidade associada ao tratamento ou abandono do estudo por toxicidade.

Cabometyx (Cabozantinib)

- Para a subpopulação 1 no estudo CABOSUN no grupo de risco intermédio a sobrevida livre de progressão foi de 11,4 meses no grupo do cabozantinib e de 6,1 meses no grupo do sunitinib, HR 0,52 (IC 95% 0,32 a 0,82). Não existiu evidência de valor terapêutico acrescentado na sobrevivência global, nem resultados disponíveis da taxa de resposta, duração mediana da resposta ou qualidade de vida.
- Na subpopulação 1 a sobrevivência global foi sobreponível entre o cabozantinib e o pazopanib, não existindo dados disponíveis para os restantes outcomes.
- Para a subpopulação 2 no estudo CABOSUN no grupo de risco alto apenas foram incluídos 15 doentes tratados com cabozantinib, não existindo, assim, evidência adequada para poderem ser retiradas conclusões com um grau adequada de certeza.

10. Avaliação económica

Nos termos da lei, o resultado da avaliação farmacoterapêutica do custo da terapêutica com Cabometyx (Cabozantinib) na indicação em apreço deve ser 10 % inferior ao custo da terapêutica com pazopanib. Alternativamente, o normativo legal em vigor permite que a redução seja apenas de 5%, acrescida de uma redução do preço noutros medicamentos, com avaliação prévia, que tenha um efeito equivalente em termos de valor global de despesa do SNS.

O medicamento Cabometyx, em avaliação, não demonstra vantagem económica pelo que, de acordo com o estipulado nos artigos 5º e 25º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, foi proposto o indeferimento do pedido de avaliação por motivos económicos.

11. Conclusões

Concluiu-se que:

1. O cabozantinib apresenta uma sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável comparativamente ao sunitinib nos doentes com carcinoma renal avançado, de histologia de células claras, de risco intermédio;
2. Existe evidência de comparabilidade do cabozantinib com o pazopanib nos doentes com carcinoma renal avançado, de histologia de células claras, de risco intermédio;
3. Não existem dados disponíveis adequados para avaliar o cabozantinib nos doentes com carcinoma renal avançado, de histologia de células claras, de risco alto;
4. Não existem dados disponíveis para a avaliação do cabozantinib nos doentes com carcinoma renal avançado, de histologia de células não claras.
5. O medicamento Cabometyx, em avaliação, não demonstra vantagem económica.

Recomenda-se o não financiamento do medicamento em 1ª linha nos doentes com carcinoma renal de células não claras e nos doentes com carcinoma renal de células claras de alto risco.

Estas conclusões baseiam-se no seguinte:

- Estudo CABOSUN, estudo aberto, de fase II, aleatorizado de comparação do cabozantinib com o sunitinib, em doentes com carcinoma de células claras avançado de risco intermédio ou alto. Não foram assim incluídos doentes com histologia de células não claras, não existindo desta forma qualquer evidência disponível para a subpopulação 3.
- No estudo CABOSUN o cabozantinib apresentou uma melhoria da sobrevida livre de progressão, taxa de resposta e duração mediana da resposta com o cabozantinib em comparação com o sunitinib, não existindo evidência de valor terapêutico acrescentado ou resultados disponíveis na sobrevida global, ou qualidade de vida.
- No estudo CABOSUN o cabozantinib não apresentou evidência de dano adicional relativamente ao sunitinib no outcome taxa de eventos adversos, taxa de eventos adversos grau 3 ou 4, mortalidade associada ao tratamento ou abandono do estudo por toxicidade.
- Para a subpopulação 1 no estudo CABOSUN no grupo de risco intermédio a sobrevida livre de progressão foi de 11,4 meses no grupo do cabozantinib e de 6,1 meses no grupo do sunitinib, HR 0,52 (IC 95% 0,32 a 0,82). Não existiu evidência de valor terapêutico acrescentado na sobrevivência

Cabometyx (Cabozantinib)

global, nem resultados disponíveis da taxa de resposta, duração mediana da resposta ou qualidade de vida.

- Na subpopulação 1 a sobrevivência global foi sobreponível entre o cabozantinib e o pazopanib, não existindo dados disponíveis para os restantes outcomes.
- Para a subpopulação 2 no estudo CABOSUN no grupo de risco alto apenas foram incluídos 15 doentes tratados com cabozantinib, não existindo, assim, evidência adequada para poderem ser retiradas conclusões com um grau adequada de certeza.

12. Referências bibliográficas

1. Choueiri T. K. *et al.* Cabozantinib versus Sunitinib as Initial Targeted Therapy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 2016; 35:591-597;
2. Choueiri T. K. *et al.* Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer*. 2018 May; 94: 115–125;
3. “Avaliação técnico-científica sobre o valor terapêutico acrescentado de cabozantinib Cabometyx® no tratamento em primeira linha do carcinoma de células renais avançado em adultos com risco intermédio ou alto” - Relatório do Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência;
4. Buti S and Bersanelli M., Is Cabozantinib Really Better Than Sunitinib As First-Line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma? *J Clin Oncol* 2017; 35: pp 1858;
5. Clinical Study Report do Estudo CABOSUN;
6. Schmidt E, Lister J, Neumann M, Wiecek W, Fu S, Vataire AL, *et al.* Cabozantinib Versus Standard-of-Care Comparators in the Treatment of Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma in Treatment-naïve Patients: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Target Oncol*. 2018;13(2):205–16;
7. Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Ye XY, Chandrasekar T, Farrell AM, *et al.* First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*. 2018;74(3):309–21.