

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Cabozantinib

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5692215		Frasco – 30 unidades, comprimido revestido por película, 20 mg	
5692223	Cabometyx	Frasco – 30 unidades, comprimido revestido por película, 40 mg	Ipsen Pharma SAS
5692231		Frasco – 30 unidades, comprimido revestido por película, 60 mg	

Data de autorização: 07/05/2019

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 16.1.8 Inibidores das tirosinacinasas

Indicações terapêuticas constantes do RCM:

CABOMETYX é indicado para o tratamento do carcinoma de células renais (CCR) avançado:

- no tratamento de primeira linha de adultos com risco intermédio ou;
- em adultos após terapêutica prévia com fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação – Cabometyx é indicado para o tratamento do carcinoma de células renais (CCR) em adultos após terapêutica prévia com fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – Tratamento de doentes adultos com carcinoma de células renais (CCR), de tipo células claras, avançado, após uma linha de terapêutica dirigida ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

Não foi considerado para financiamento o seguinte grupo de doentes:

Doentes adultos com carcinoma de células renais (CCR), de tipo células claras, avançado após terapêutica com mais que uma linha de tratamento sistémico em que tenha sido incluído pelo menos um agente dirigido ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e não tenham recebido um inibidor mTOR

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

Nota: Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Existe indicação de benefício adicional moderado do cabozantinib em comparação com everolimus no tratamento de doentes adultos com carcinoma de células renais (CCR), de tipo células claras, avançado, após uma linha de terapêutica dirigida ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

A evidência que suporta o benefício no tratamento do carcinoma de células renais (CCR) avançado em adultos após terapêutica com mais que uma linha de tratamento sistémico em que tenha sido incluído pelo menos um agente dirigido ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e não tenham recebido inibidor mTOR) é muito limitada ou inexistente, pelo que se recomenda que não seja financiado nesta população.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Cabometyx no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	<p>O cabozantinib é uma pequena molécula que inibe vários recetores da tirosina cinase (RTK) envolvidos no crescimento tumoral e na angiogénese, na regeneração patológica do osso, na resistência a medicamentos e na progressão metastática do cancro. O cabozantinib foi avaliado quanto à sua atividade inibidora de uma variedade de cinase se foi identificado como sendo um 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.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Comparador selecionado	<p>Everolimus, 10 mg/dia, oral</p> <p>Duração da terapêutica: até progressão ou toxicidade inaceitável</p>
Valor terapêutico acrescentado	<p>Foi avaliada a eficácia e segurança comparativa do cabozantinib na indicação no tratamento do carcinoma de células renais (CCR) avançado em adultos após terapêutica prévia com fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).</p> <p>Concluiu-se que existe indicação de benefício adicional moderado do cabozantinib em comparação com everolimus no tratamento de doentes adultos com carcinoma de células renais (CCR), de tipo células claras, avançado, após uma linha de terapêutica dirigida ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).</p>

A evidência que suporta o benefício na subpopulação 2 (tratamento do carcinoma de células renais (CCR) avançado em adultos após terapêutica com mais que uma linha de tratamento sistémico em que tenha sido incluído pelo menos um agente dirigido ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e não tenham recebido inibidor mTOR) é muito limitada ou inexistente.

Esta conclusão baseia-se no único estudo existente para avaliar o posicionamento terapêutico deste medicamento nesta indicação, que foi um ensaio de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, aberto, com dois braços, que comparou a eficácia e a segurança do cabozantinib (braço experimental: 330 doentes) versus everolimus (braço controlo: 328 doentes), no tratamento de doentes com carcinoma avançado ou metastático de células renais, com componente de células claras, o qual permitiu observar o seguinte:

1. Melhoria da sobrevida global com o cabozantinib. O grupo tratado com este medicamento (n=330), em comparação com o grupo tratado com Everolimus (n=328), apresentou uma sobrevida mediana global de 21,4 meses versus 16,5 meses (hazard ratio 0,66; IC95% 0,53 a 0,83).

- 1.1. Por outcome, o cabozantinib mostrou ser superior, em relação ao comparador, no que diz respeito a sobrevida global (parâmetro “crítico” de eficácia), sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva e foi inferior em relação ao número de eventos adversos de grau 3 e 4. O número de episódios de interrupção do tratamento por eventos adversos, eventos adversos (total) e eventos adversos graves não mostrou diferenças. Não foi possível comparar os tratamentos relativamente a qualidade de vida.

- 1.2. Quanto ao benefício adicional do Cabozantinib, avaliado pelo parâmetro de eficácia “sobrevida global”, considerado “crítico”, nas duas sub-populações definidas:

- 1.2.1. A evidência que suporta o benefício na subpopulação 1 (tratamento do carcinoma de células renais (CCR) avançado em adultos após uma linha de terapêutica dirigida ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).) é satisfatória. O número de doentes desta subpopulação em cada braço foi de mais de dois terços da amostra global e a “Hazard Ratio” das durações medianas de sobrevida global foi favorável ao Cabozantinib HR=0.65 (0.50 – 0.85)

- 1.2.2. A evidência que suporta o benefício na subpopulação 2

(Tratamento do carcinoma de células renais (CCR) avançado em adultos após terapêutica com mais que uma linha de tratamento sistémico em que tenha sido incluído pelo menos um agente dirigido ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e não tenham recebido inibidor mTOR) é muito limitada ou inexistente. O número de doentes incluídos no ensaio METEOR com esta indicação constituiu um pouco menos de um terço da amostra (29% do total no braço Cabozantinib e 30 % no braço everolimus), não tendo a diferença na duração mediana de sobrevida global atingido a significância estatística neste subgrupo (HR= 0,73; IC 95% 0,48 – 1,10).

1.2.3. A proporção de eventos adversos de grau 3 e 4 foi superior nos doentes que receberam tratamento com cabozantinib face aos que receberam o comparador.

1.2.4. As conclusões referidas apenas se podem aplicar aos doentes com carcinoma renal de células claras.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Termos de comparação	Cabozantinib 20 mg/dia ou 40 mg/dia ou 60 mg/dia vs Everolimus, 10 mg/dia, (duração da terapêutica até progressão ou toxicidade inaceitável)
Tipo de análise	Análise de custo-efetividade e custo-utilidade
Vantagem económica	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

5. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento
2. Choueiri TK, Escudier B et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results

from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 2016;17:917-927.

3. T.K. Choueiri, B. Escudier, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1814-23.
4. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência (2016). Avaliação técnico-científica sobre o valor terapêutico acrescentado de cabozantinib (Cabometyx) no tratamento do carcinoma de células renais avançado em adultos (apresentada pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado)