

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

CABOMETYX (CABOZANTINIB)

CABOMETYX, em associação com nivolumab, é indicado no tratamento de primeira linha de adultos com carcinoma de células renais avançado.

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

23/04/2025

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 21/05/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Cabozantinib

Nome do medicamento: Cabometyx

Apresentações:

- Cabometyx – 30 unidades, comprimidos revestidos, 20 mg, 5692215;
- Cabometyx – 30 unidades, comprimidos revestidos, 40 mg, 5692223;

Titular da AIM: Ipsen Pharma

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: CABOMETYX, em associação com nivolumab, é indicado no tratamento de primeira linha de adultos com carcinoma de células renais avançado, com histologia de células claras.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO: Exclui-se o financiamento de CABOMETYX, em associação com nivolumab, em adultos com carcinoma de células renais avançado, com histologia de células não claras.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento CABOMETYX, em associação com nivolumab, foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de primeira linha de adultos com carcinoma de células renais avançado.

Em doentes adultos com carcinoma de células renais avançado, com histologia de células claras, concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável de cabozantinib em associação com nivolumab face a sunitinib e pazopanib.

Em doentes adultos com carcinoma de células renais avançado, com histologia de células não claras, não foi possível comparar cabozantinib em associação com nivolumab com nenhum dos comparadores de interesse, pelo que se recomenda que cabozantinib mais nivolumab não seja financiado nesta população.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica do medicamento Cabometyx (cabozantinib), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica. Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendada uma redução substancial do preço. Neste seguimento prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O cancro do rim é responsável por 6% e 3% dos casos de cancro no adulto, em homens e mulheres respetivamente. Representa o 10º cancro mais comum nos homens e o 14º cancro mais comum nas mulheres.¹ As estatísticas disponíveis incluem não só os tumores do parênquima renal, mas também tumores uroteliais da pélvis renal. A maioria dos carcinomas de células renais ocorrem no córtex renal, sendo que o cancro da pélvis renal se assemelha ao carcinoma do urotélio na histologia e comportamento.

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 (que corresponde a 80% dos carcinomas de células renais), carcinoma papilar (tipos I e II) e carcinoma cromóforo.

Existe um predomínio masculino (1.5:1), com uma maior incidência na população mais velha (pico na incidência entre os 60 e os 70 anos).

Os fatores etiológicos identificados incluem o tabagismo, obesidade e hipertensão.^{3,4,5} Cerca de 2-3% dos casos de CCR são hereditários, sendo a doença de Von Hippel-Lindau a síndrome hereditária mais comum associada ao CCR. O diagnóstico tende a ser mais precoce (20 anos antes) nos portadores de predisposição genética.

Devido ao aumento de deteção incidental em ecografia e TC, o diagnóstico de carcinomas de células renais aumentou, tendo atingido um *plateau* nos últimos anos. Os tumores detetados de forma incidental são geralmente de menores dimensões e com um estágio mais precoce, sendo potencialmente curáveis.

A incidência do cancro renal tem uma grande variação geográfica, com taxas de incidência mais elevadas observadas na Europa, América do Norte e Austrália/Nova Zelândia, e com taxas de incidência mais baixas na Ásia. Na Europa, as taxas de mortalidade por carcinoma de células renais aumentaram até aos anos 90, tendo posteriormente estabilizado ou diminuído.

Em Portugal, a incidência estimada para 2020 (segundo dados do GLOBOCAN 2020) foi de 1191 casos, sendo o 14º cancro mais comum, com 524 mortes por cancro do rim nesse ano. Prevê-se uma prevalência aos 5 anos de 3379 casos em Portugal.

O prognóstico dos carcinomas de células renais depende do tipo histológico, grau e estágio. Os doentes com tumores no estágio pT1 ou pT2 (confinado ao órgão) têm melhor prognóstico, com taxas de sobrevivência aos 5

anos após nefrectomia de 71 a 97%. Nos doentes com tumores localmente avançados, a taxa de sobrevivência aos 5 anos diminui para 20 a 53%, e após metastização é inferior a 10%.

Cerca de 25-30% dos doentes apresenta-se com doença metastática na altura do diagnóstico. Dos restantes, 20 a 30% vai desenvolver doença metastática após nefrectomia, durante a vigilância.

Na doença avançada, o score do *Memorial Sloan 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.

Horizonte temporal da doença:

Relativamente à resposta clínica ao tratamento instituído, o horizonte temporal é de 15 anos.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O cabozantinib é uma pequena molécula que inibe vários recetores da tirosina cinase 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 cinases e 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.

O nivolumab é um anticorpo monoclonal humano de imunoglobulina G4 (IgG4), que se liga aos recetores de morte programada-1 (PD-1) e bloqueia as interações com PD-L1 e PD-L2. O recetor PD-1 é um regulador negativo da atividade das células T que demonstrou estar envolvido no controlo das respostas imunitárias das células T. A ligação do recetor PD-1 aos ligandos PD-L1 e PD-L2, que são expressos em células apresentadoras de antígenos e podem ser expressos por células tumorais ou outras células no microambiente tumoral, resulta na inibição da proliferação de células T e secreção de citocina. Nivolumab potencia as respostas das células T, incluindo respostas antitumorais, através do bloqueio da ligação do PD-1 aos ligandos PD-L1 e PD-L2.

Atualmente, as alternativas terapêuticas disponíveis e financiadas no SNS para o tratamento de primeira linha do carcinoma de células renais com histologia de células claras e de células não claras incluem sunitinib e pazopanib.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Avaliou-se o benefício adicional de cabozantinib, em associação com nivolumab, é indicado no tratamento de primeira linha de adultos com carcinoma de células renais avançado.

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção e os comparadores selecionados pela Comissão para avaliação de cabozantinib em associação com nivolumab.

Tabela 1: Subpopulações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com diagnóstico de carcinoma de células renais avançado, com histologia de células claras, não submetidos a tratamento sistémico prévio (subpopulação 1)	▪ Cabozantinib + nivolumab	▪ Pazopanib ▪ Sunitinib
Doentes adultos com diagnóstico de carcinoma de células renais avançado, com histologia de células não claras, não submetidos a tratamento sistémico prévio (subpopulação 2)	▪ Cabozantinib + nivolumab	▪ Pazopanib ▪ Sunitinib

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A dose recomendada de CABOMETYX é de 40 mg uma vez ao dia em associação com nivolumab administrado por via intravenosa a 240 mg a cada 2 semanas ou 480 mg a cada 4 semanas. O tratamento deve continuar até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O tratamento com nivolumab deverá continuar até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou até 24 meses em doentes sem progressão da doença. Nivolumab: 240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos ou 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos
	Medicamento comparador	Sunitinib: a posologia recomendada de Sutent é de 50 mg, tomada oralmente, uma vez por dia, durante 4 semanas consecutivas, a que se segue um período de repouso de 2 semanas (esquema de tratamento 4/2), completando um ciclo de 6 semanas. Pazopanib: 800 mg uma vez por dia, por via oral.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não aplicável
	Medicamento comparador	Não aplicável

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidos pela Comissão encontram-se na Tabela 3. A Comissão classificou estas medidas de resultado por grau de importância em “críticas” e “importantes mas não críticas.”

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Sobrevivência global	9	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítico
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos grau 3 e 4	8	Crítico
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

Para suportar o benefício adicional de cabozantinib em combinação com nivolumab em relação a pazopanib e sunitinib, o TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura e uma meta-análise em rede² comparando de forma direta e indireta cabozantinib mais nivolumab com pazopanib e com sunitinib. Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação.

Revisão sistemática e meta-análise² em rede

Métodos

Identificação de informação

A empresa submeteu uma revisão sistemática da literatura (RSL) que teve por objetivo identificar estudos aleatorizados sobre eficácia e segurança de cabozantinib mais nivolumab, pazopanib e sunitinib no carcinoma de células renais avançado/metastático. O relatório com a RSL foi difícil de seguir com várias atualizações e diferentes termos de pesquisa.

A pesquisa mais recente foi realizada em Fevereiro de 2021 e atualizada em relação à pesquisa de estudos de pazopanib em Agosto de 2021. Esta análise teve por objetivo fazer uma comparação entre múltiplos tratamentos, de forma direta e indireta (meta-análise em rede).

A pesquisa incluiu as seguintes bases de dados: Medline, Embase, e Cochrane Library.

A pesquisa incluiu 13 regimes de tratamento, dos quais 3 eram comparadores de interesse (cabozantinib mais nivolumab, pazopanib e sunitinib). Foi investigado especificamente se os estudos identificados classificavam os doentes de acordo com o seu risco prognóstico basal usando a classificação Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) ou International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC).

O objetivo da RSL descrito no relatório apresenta algumas inconsistências. Por exemplo, depois de descrever um PICO com 13 regimes de tratamento (Tabela 3, página 11), o relatório refere que o objetivo desta análise foi comparar cabozantinib mais nivolumab com pazopanib em subgrupos de risco prognóstico (secção 2.7, página 17) e, mais adiante, apresenta os resultados da meta-análise em rede para a sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global, incluindo cabozantinib mais nivolumab, pazopanib e sunitinib na população global dos estudos (Tabela 17, página 32; Tabela 21, página 35) e nas três populações de riscos prognósticos (favorável, intermédio e alto), usando dados do estudo CheckMate 9ER com as datas de corte de Março e Setembro de 2021.

Meta-análise e comparações múltiplas

O TAIM procedeu a comparações múltiplas utilizando meta-análise em rede². Para cada *medida de resultado*, foi usado um modelo para estimar o efeito médio relativo do tratamento e respetivos intervalos credíveis a 95%. Na análise caso-base, foi selecionado o modelo efeitos-aleatórios, e foram utilizadas meta-análises em rede efetuadas usando o método frequentista de Rucker. Este método não é recomendado pela metodologia de avaliação farmacoterapêutica da CATS, quando se utiliza o modelo de efeitos-aleatórios.

Resultados

Identificação de informação

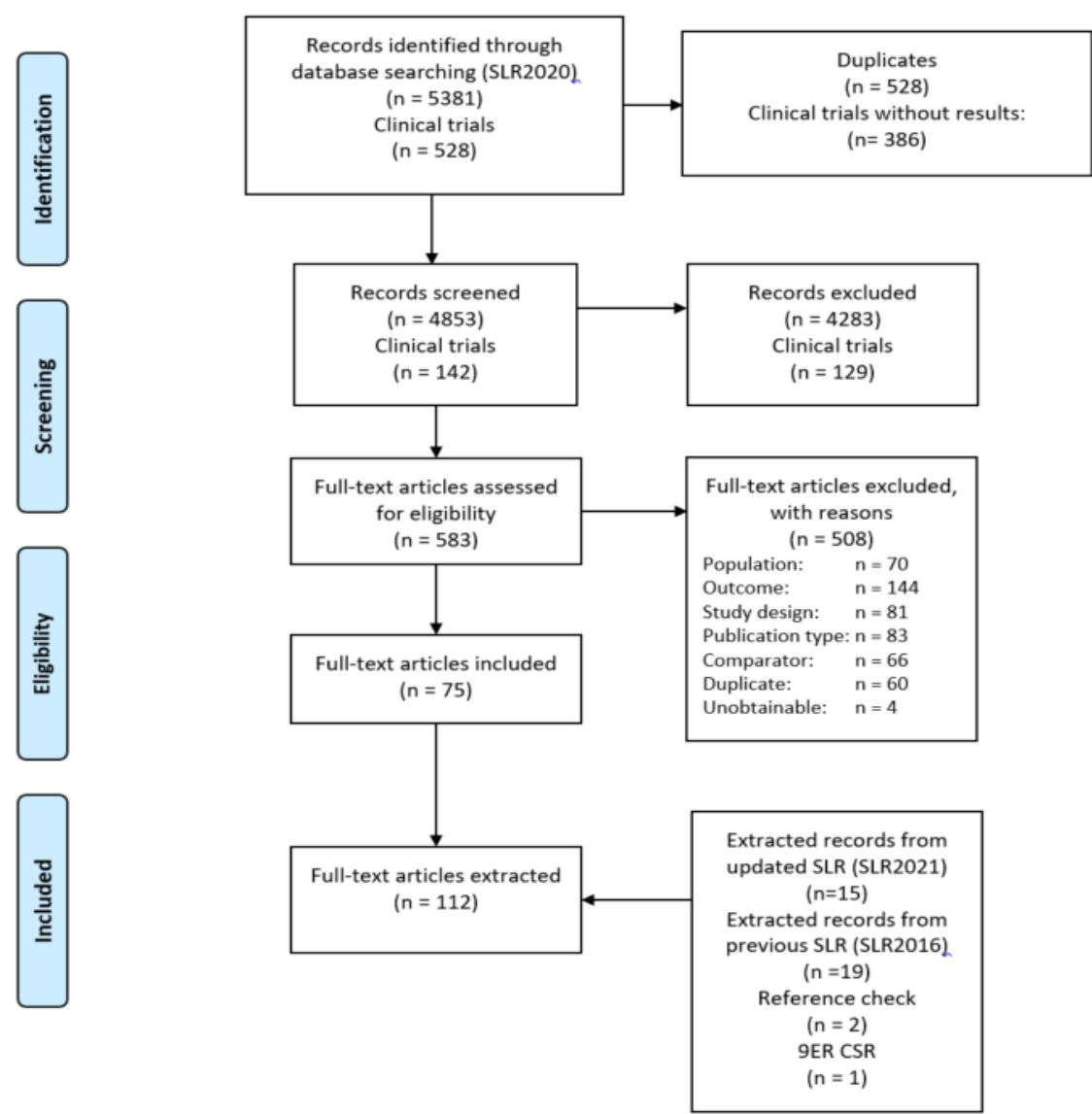
A revisão sistemática da literatura de fevereiro de 2021, identificou 5,381 citações, referentes a 528 estudos, tendo após revisão de *abstracts* e textos completos sido identificados 112 citações referentes a 19 estudos. Destes, um estudo comparava cabozantinib mais nivolumab com sunitinib (CheckMate 9ER), um estudo comparava cabozantinib com sunitinib (ALLIANCE), dois estudos comparavam sunitinib com sorafenib (CROSS-J-RCC, SWITCH), um estudo comparava pazopanib com placebo (VEG105192), dois estudos comparavam pazopanib com sunitinib

(COMPARZ, PISCES), um estudo comparava temsirolimus com sunitinib (CESAR), um estudo comparava sorafenib com pazopanib (SWITCH-II), um estudo comparava sunitinib com nivolumab mais ipilimumab (CheckMate-214), um estudo comparava sunitinib com avelumab mais axitinib (Javelin-Renal-101), um estudo comparava sunitinib com pembrolizumab mais axitinib (KEYNOTE-426), um estudo comparava temsirolimus com pazopanib (TemPa), um estudo comparava lenvatinib mais pembrolizumab com sunitinib e com lenvatinib mais everolimus (CLEAR), e um estudo comparava nivolumab com nivolumab mais ipilimumab e com um TKI [sunitinib ou pazopanib] (BIONIKK). É referido também o estudo SUTENT, que comparava sunitinib com pazopanib, mas trata-se apenas de uma sub-análise do estudo COMPARZ incluindo apenas a população asiática. Três estudos não incluíam nenhum dos comparadores de interesse. Contudo, não existe no relatório técnico da meta-análise em rede nenhuma informação sobre quais os estudos que foram incluídos na rede de evidência, quais os estudos que foram excluídos e qual o motivo pelo qual foram eventualmente excluídos. Este facto dificulta a interpretação dos resultados. As Tabelas incluídas na secção 5.2 (data sources), que se referem à taxa de resposta global, incluem apenas dois estudos (CheckMate 9ER e COMPARZ). Assim, 2 estudos com as intervenções de interesse (CheckMate 9ER, COMPARZ) foram incluídos na rede de evidência.

O TAIM fez uma RSL adicional em agosto de 2021, procurando identificar estudos que comparassem pazopanib com sunitinib na população de interesse tendo, após revisão de *abstracts* e textos completos, identificado 3 citações referentes a um único estudo (COMPARZ). É referido também o estudo SUTENT, que comparava sunitinib com pazopanib, mas trata-se apenas de um sub-estudo do estudo COMPARZ incluindo apenas a população asiática. Esta RSL teve por objetivo comparar cabozantinib mais nivolumab com pazopanib através do comparador comum sunitinib.

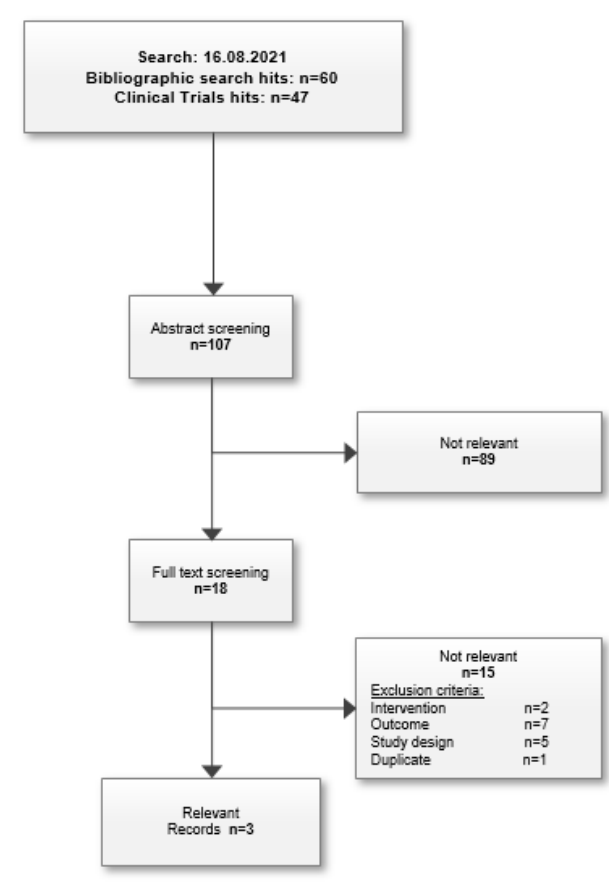
Os dados da pesquisa sistemática da literatura podem ser observados nas Figuras 1 e 2.

Figura 1: Resultados da revisão sistemática da literatura (Fevereiro de 2021)



Fonte: extraído de Ref 2

Figura 2: Resultados da revisão sistemática da literatura (agosto de 2021)



Fonte: extraído de Ref. 2

Características dos estudos incluídos

Descrevem-se de seguida as características dos 2 estudos com as intervenções de interesse que foram incluídos na rede de evidência.

Estudo CheckMate 9ER (CA2099ER)³

Desenho de estudo

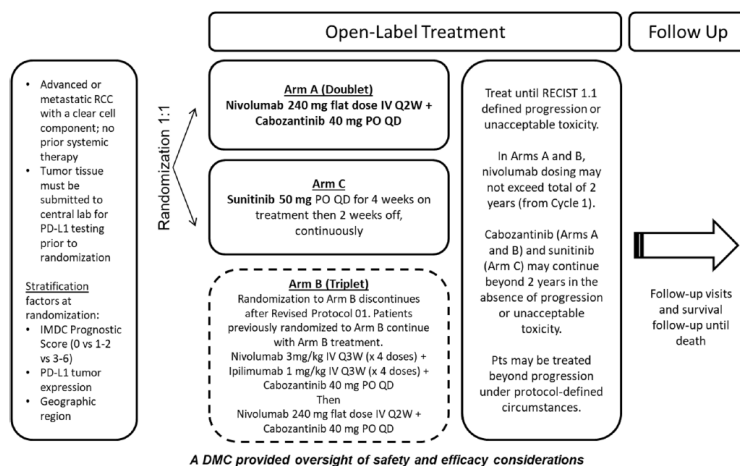
O estudo CheckMate 9ER (CA2099ER), foi um estudo aleatorizado, aberto, de fase 3, que teve lugar em 125 centros de 18 países, que incluiu 651 doentes adultos com carcinoma de células renais com histologia de células claras, avançado (não candidatos a cirurgia curativa ou radioterapia) ou metastático, não previamente tratados, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem cabozantinib por via oral numa dose de 40 mg uma vez por dia em combinação com nivolumab por via endovenosa na dose de 240 mg cada duas semanas (n= 323) ou sunitinib por via oral na dose de 50 mg uma vez por dia durante 4 semanas de cada ciclo de 6 semanas (n= 328), e avaliou a sobrevivência livre de progressão.

O estudo incluiu três fases: fase de seleção (screening), fase de tratamento, e fase de seguimento. Os doentes continuaram a receber tratamento até à progressão da doença, aparecimento de toxicidade inaceitável, ou retirada de consentimento (ou, no caso do nivolumab, após um período máximo de 2 anos). O estudo inicialmente incluía um terceiro braço de tratamento, com nivolumab mais ipilimumab mais cabozantinib que foi eliminado na primeira Emenda ao protocolo em 18 de dezembro de 2017 (quando tinham sido incluídos 50 doentes).

O desenho do estudo CheckMate (CA2099ER) está representado na Figura 3.

Figura 3: *Desenho do estudo CheckMate 9ER (CA2099ER)*

Cabometyx (cabozantinib)



Abbreviations: DMC= data monitoring committee; IMDC= International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IV= intravenous; PD-L1= programmed death-ligand 1; PO= orally by mouth; Pts= patients/participants; Q2W= every 2 weeks; Q3W= every 3 weeks; QD= once daily; RCC= renal cell carcinoma; RECIST= Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Fonte: Extraído de referência 3

Crítérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos, com carcinoma de células renais com histologia de células claras (incluindo doentes com características sarcomatóides), avançado (não candidatos a cirurgia curativa ou radioterapia) ou metastático, não previamente tratados.

Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar um estado funcional Karnofsky (KPS) igual ou superior a 70%, e doença mensurável pelo RECIST v1.1 avaliada pelo investigador. Foram incluídos doentes com risco baixo, intermédio, e elevado. Os doentes com risco intermédio e elevado para serem incluídos tinham de apresentar pelo menos um dos seguintes fatores de prognóstico (IMDC): KPS igual a 70%, menos de um ano de evolução da doença, hemoglobina inferior ao limite inferior da normalidade, cálcio corrigido superior a 10 mg/dL, contagem de neutrófilos superior ao limite superior do normal, contagem de plaquetas superior ao limite superior do normal.

Foram excluídos os doentes com metástases ativas do sistema nervoso central.

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados, na proporção de 1:1, para receberem cabozantinib em combinação com nivolumab (n= 323) ou sunitinib (n= 328), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O estudo teve um desenho aberto. A progressão da doença foi avaliada por revisão centralizada com ocultação dos braços a que os doentes estavam alocados. A aleatorização foi estratificada por pontuação de risco prognóstico IMDC (0 – favorável vs 1 ou 2 – intermédio vs 3 a 6 - mau), região geográfica (EUA e Europa vs resto do mundo), e expressão tumoral de PD-1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$).

Procedimentos

Os doentes foram aleatorizados, na proporção de 1:1, para receberem cabozantinib por via oral numa dose de 40 mg uma vez por dia em combinação com nivolumab por via endovenosa na dose de 240 mg cada duas semanas (n= 323) ou sunitinib por via oral na dose de 50 mg uma vez por dia durante 4 semanas de cada ciclo de 6 semanas (n= 328). Os doentes continuaram a receber tratamento até à progressão da doença, aparecimento de toxicidade inaceitável, ou retirada de consentimento (ou, no caso do nivolumab, após um período máximo de 2 anos). Não foi permitido o cruzamento entre doentes.

Foram feitas avaliações imagiológicas basalmente, às 12 semanas, de 6 em 6 semanas entre as semanas 12 e 60, e depois de 12 em 12 semanas, até à progressão da doença confirmada centralmente.

De acordo com o protocolo, foram permitidas reduções de dose de cabozantinib e de sunitinib, mas não de nivolumab.

Foi avaliada a qualidade de vida como uma medida exploratória utilizando o *National Comprehensive Cancer Network 19-item Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index* (FKSI19), um questionário com 19 items, com uma pontuação entre 0 e 76, com as

Cabometyx (cabozantinib)

pontuações mais altas indicando menos sintomas, e um questionário simplificado deste questionário, com apenas 9 itens, e uma pontuação entre 0 e 36 (FKSI-DRS).

Medidas de resultado

A medida de resultado primária foi a sobrevivência livre de progressão.

As medidas de resultado secundárias foram, entre outras, a sobrevivência global e a taxa de resposta global avaliada por comissão de revisão independente.

Análise estatística

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção-de-tratar. O estudo foi desenhado para mostrar superioridade de cabozantinib em combinação com nivolumab em relação ao comparador, na medida de resultado primária e medidas de resultado secundárias principais.

Estimou-se que seria necessário incluir 638 doentes (319 por braço de tratamento), para detetar uma razão de riscos na sobrevivência livre de progressão de 0,68 na população ITT, com um poder de 95%, a um nível de significância de 0,05 (bilateral).

Em termos de sobrevivência global, estimou-se que seriam necessárias 254 mortes para detetar uma razão de riscos na sobrevivência global de 0,70 na população ITT, com um poder de 80%, a um nível de significância de 0,05 (bilateral) para cada teste. Estavam planeadas duas análises interinas de sobrevivência global: a primeira análise interina estava planeada para a altura da análise final de sobrevivência livre de progressão e estimava-se observar 165 mortes (65% das 254 mortes consideradas como necessárias), e uma razão de riscos de pelo menos 0,673. Baseada na função de consumo de alfa de O'Brien-Fleming o limiar de significância era 0,011; no caso de na primeira análise interina não se observar uma diferença com significado estatístico na sobrevivência global, estava planeado realizar uma segunda análise interina quando se tivessem observado 211 mortes (83% das mortes estimadas como necessárias), e uma razão de riscos de

Cabometyx (cabozantinib)

pelo menos 0,733, o que corresponderia a uma melhoria mediana de 12 meses na sobrevivência global (de 33 para 45 meses). Baseado na função de consumo de alfa de O'Brien-Fleming o limiar de significância era 0,025. Na altura da análise final, com 254 mortes, uma razão de riscos de pelo menos 0,774 corresponderia a uma melhoria de 9,6 meses na sobrevivência global (de 33 para 42,6 meses). Baseada na função de consumo de alfa de O'Brien-Fleming o limiar de significância era 0,041.

No caso de a medida de resultado primária mostrar significado estatístico, as medidas de resultado secundárias foram controladas para multiplicidade através de um procedimento hierarquizado de testes, seguindo a seguinte ordem (nível de significância 0,05): sobrevivência livre de progressão — sobrevivência global — taxa de resposta global. Na data da primeira análise interina, no caso de não se observar uma diferença com significado estatístico na sobrevivência global, a análise da taxa de resposta global seria realizada a um nível de alfa de 0,05 (análise única final).

A análise foi estratificada por pontuação de risco prognóstico IMDC (0 – favorável vs 1 ou 2 – intermédio vs 3 a 6 - mau), região geográfica (EUA e Europa vs resto do mundo), e expressão tumoral de PD-1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$).

Resultados

O estudo teve início a 22 de agosto de 2017, e data de corte de 12 de Fevereiro de 2020, que corresponde à data da primeira análise interina de sobrevivência global. O tempo mediano de seguimento era de 15,7 meses no grupo cabozantinib mais nivolumab, e de 14,59 meses para o grupo sunitinib, quando tinham ocorrido 166 eventos sobrevivência global.

Fluxo de doentes

O estudo CheckMate 9ER (CA2099ER), incluiu 651 doentes com carcinoma de células renais com histologia de células claras, avançado (não candidatos a cirurgia curativa ou radioterapia) ou metastático, não previamente tratados, dos quais 323 alocados a cabozantinib mais nivolumab, e 328 alocados a sunitinib. Três doentes (0,9%) no grupo cabozantinib, e oito doentes (2,4%) no grupo sunitinib não receberam o tratamento de estudo. Na altura do corte, 142 doentes (44,4%) no grupo cabozantinib, e 228 doentes (71,3%) no grupo sunitinib tinham descontinuado o tratamento, a maioria por progressão da doença.

Estes dados são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Fluxo de doentes

Status (%) (Including Arms A, B, and C)	Total N = 1003		
ENROLLED	1003 (100.0)	#	
RANDOMIZED	701 (69.9)	#	
NOT RANDOMIZED	302 (30.1)		
REASON FOR NOT RANDOMIZED			
DEATH	13 (1.3)		
ADVERSE EVENT	1 (0.1)		
SUBJECT WITHDREW CONSENT	26 (2.6)		
LOST TO FOLLOW-UP	2 (0.2)		
POOR/NON-COMPLIANCE	2 (0.2)		
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	223 (22.2)		
OTHER	17 (1.7)		
NOT REPORTED	18 (1.8)		
Among All Randomized Subjects in Arms A and C	Nivo + Cabo N = 323	Sun N = 328	Total N = 651
TREATED	320 (99.1)	320 (97.6)	640 (98.3)
NOT TREATED	3 (0.9)	8 (2.4)	11 (1.7)
REASON FOR NOT TREATED			
DISEASE PROGRESSION	1 (0.3)	0	1 (0.2)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	0	1 (0.3)	1 (0.2)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	1 (0.3)	6 (1.8)	7 (1.1)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Among All Treated Subjects in Arms A and C	Nivo + Cabo N = 320	Sun N = 320	Total N = 640
CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD	178 (55.6)	92 (28.8)	270 (42.2)
NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD	142 (44.4)	228 (71.3)	370 (57.8)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD			
DISEASE PROGRESSION	89 (27.8)	154 (48.1)	243 (38.0)
STUDY DRUG TOXICITY	15 (4.7)	31 (9.7)	46 (7.2)
DEATH	4 (1.3)	3 (0.9)	7 (1.1)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	13 (4.1)	16 (5.0)	29 (4.5)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	2 (0.6)	6 (1.9)	8 (1.3)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	4 (1.3)	8 (2.5)	12 (1.9)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
COMPLETED TREATMENT AS PER PROTOCOL	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER	11 (3.4)	8 (2.5)	19 (3.0)
NOT REPORTED	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.5)
CONTINUING IN THE STUDY	242 (75.6)	210 (65.6)	452 (70.6)
NOT CONTINUING IN THE STUDY	78 (24.4)	110 (34.4)	188 (29.4)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE STUDY			
DEATH	62 (19.4)	84 (26.3)	146 (22.8)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	9 (2.8)	13 (4.1)	22 (3.4)
LOST TO FOLLOW-UP	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.5)
OTHER	4 (1.3)	11 (3.4)	15 (2.3)
NOT REPORTED	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)

Fonte: Extraído de referência 3

Características dos doentes

A mediana de idade era 61 anos, eram do sexo masculino 73,9%, de raça branca 81,9%, e eram da região geográfica EUA/Canadá, Europa 49,0% sem desequilíbrios entre braços de tratamento

As características demográficas dos doentes encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5: Características demográficas dos doentes

	Nivo + Cabo N = 323	Sun N = 328	Total N = 651
AGE (YEARS)			
N	323	328	651
MEAN	61.4	60.4	60.9
MEDIAN	62.0	61.0	61.0
MIN , MAX	29 , 90	28 , 86	28 , 90
Q1 , Q3	55 , 69	53 , 67	54 , 68
SD	10.2	10.6	10.4
AGE CATEGORIZATION 1 (%)			
< 65	191 (59.1)	210 (64.0)	401 (61.6)
>= 65	132 (40.9)	118 (36.0)	250 (38.4)
AGE CATEGORIZATION 2 (%)			
< 65	191 (59.1)	210 (64.0)	401 (61.6)
>= 65 AND < 75	103 (31.9)	85 (25.9)	188 (28.9)
>= 75	29 (9.0)	33 (10.1)	62 (9.5)
AGE CATEGORIZATION 3 (%)			
< 65	191 (59.1)	210 (64.0)	401 (61.6)
>= 65 AND < 75	103 (31.9)	85 (25.9)	188 (28.9)
>= 75 AND < 85	27 (8.4)	29 (8.8)	56 (8.6)
>= 85	2 (0.6)	4 (1.2)	6 (0.9)
SEX (%)			
MALE	249 (77.1)	232 (70.7)	481 (73.9)
FEMALE	74 (22.9)	96 (29.3)	170 (26.1)
RACE (%)			
WHITE	267 (82.7)	266 (81.1)	533 (81.9)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	1 (0.3)	4 (1.2)	5 (0.8)
ASIAN	26 (8.0)	25 (7.6)	51 (7.8)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	3 (0.9)	2 (0.6)	5 (0.8)
OTHER*	26 (8.0)	30 (9.1)	56 (8.6)
NOT REPORTED	0	1 (0.3)	1 (0.2)
ETHNICITY (%)			
HISPANIC OR LATINO	38 (11.8)	39 (11.9)	77 (11.8)
NOT HISPANIC OR LATINO	149 (46.1)	151 (46.0)	300 (46.1)
NOT REPORTED	136 (42.1)	138 (42.1)	274 (42.1)
GEOGRAPHIC REGION (%)			
US/CANADA/W.EUROPE/N.EUROPE	158 (48.9)	161 (49.1)	319 (49.0)
ROW	165 (51.1)	167 (50.9)	332 (51.0)

Fonte: Extraído de referência

Cabometyx (cabozantinib)

Apresentavam estado funcional Karnofsky-70 4,9%, K-80 18,3%, K-90 34,1%, K-100 42,4%; pontuação prognóstica IMDC 0 22,6%, IMDC 1-2 57,6%, IMDC 3-6 19,7%; PD-L1≥1% 24,9%; estadio IV da doença 52,2%, sem desequilíbrios entre braços de tratamento.

Estes dados são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Características clínicas dos doentes

	Nivo + Cabo N = 323	Sun N = 328	Total N = 651
KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS			
70	14 (4.3)	18 (5.5)	32 (4.9)
80	52 (16.1)	67 (20.4)	119 (18.3)
90	110 (34.1)	112 (34.1)	222 (34.1)
100	147 (45.5)	129 (39.3)	276 (42.4)
NOT REPORTED	0	2 (0.6)	2 (0.3)
BASELINE IMDC PROGNOSTIC SCORE (CRF)			
0	74 (22.9)	73 (22.3)	147 (22.6)
1-2	189 (58.5)	186 (56.7)	375 (57.6)
3-6	60 (18.6)	68 (20.7)	128 (19.7)
NOT REPORTED	0	1 (0.3)	1 (0.2)
TIME FROM STUDY DIAG. TO RAND. (YEAR)			
< 1 YEAR	210 (65.0)	214 (65.2)	424 (65.1)
≥ 1 YEAR	112 (34.7)	111 (33.8)	223 (34.3)
NOT REPORTED	1 (0.3)	3 (0.9)	4 (0.6)
PRIOR NEPHRECTOMY			
YES	222 (68.7)	233 (71.0)	455 (69.9)
NO	101 (31.3)	95 (29.0)	196 (30.1)
PRIOR RADIOTHERAPY			
YES	46 (14.2)	45 (13.7)	91 (14.0)
NO	277 (85.8)	283 (86.3)	560 (86.0)
PD-L1+ STATUS BASED ON A 1% CUT OFF			
≥ 1%	81 (25.1)	81 (24.7)	162 (24.9)
< 1% OR INDETERMINATE	232 (71.8)	240 (73.2)	472 (72.5)
NOT REPORTED	10 (3.1)	7 (2.1)	17 (2.6)
PD-L1+ STATUS BASED ON A 5% CUT OFF			
≥ 5%	53 (16.4)	56 (17.1)	109 (16.7)
< 5% OR INDETERMINATE	260 (80.5)	265 (80.8)	525 (80.6)
NOT REPORTED	10 (3.1)	7 (2.1)	17 (2.6)
PD-L1+ STATUS BASED ON A 10% CUT OFF			
≥ 10%	42 (13.0)	46 (14.0)	88 (13.5)
< 10% OR INDETERMINATE	271 (83.9)	275 (83.8)	546 (83.9)
NOT REPORTED	10 (3.1)	7 (2.1)	17 (2.6)
SARCOMATOID FEATURES			
YES	34 (10.5)	41 (12.5)	75 (11.5)
NO	279 (86.4)	278 (84.8)	557 (85.6)
NOT REPORTED	10 (3.1)	9 (2.7)	19 (2.9)
STAGE AT THE INITIAL DIAGNOSIS			
STAGE IV	167 (51.7)	173 (52.7)	340 (52.2)
NON-STAGE IV	150 (46.4)	148 (45.1)	298 (45.8)
NOT REPORTED	6 (1.9)	7 (2.1)	13 (2.0)
MOST COMMON SITES OF METASTASIS			
LUNG	238 (73.7)	249 (75.9)	487 (74.8)
LYMPH NODE	130 (40.2)	131 (39.9)	261 (40.1)
BONE	78 (24.1)	72 (22.0)	150 (23.0)
LIVER	73 (22.6)	53 (16.2)	126 (19.4)
ADRENAL GLAND	36 (11.1)	36 (11.0)	72 (11.1)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE LESION (B) (%)	322 (99.7)	325 (99.1)	647 (99.4)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE TARGET LESION (%)	321 (99.4)	325 (99.1)	646 (99.2)
NUMBER OF SITES WITH AT LEAST ONE LESION (A) (B) (%)			
1	63 (19.5)	69 (21.0)	132 (20.3)
2	94 (29.1)	93 (28.4)	187 (28.7)
3	84 (26.0)	87 (26.5)	171 (26.3)
4	47 (14.6)	51 (15.5)	98 (15.1)
≥5	34 (10.5)	25 (7.6)	59 (9.1)
SUM OF REFERENCE DIAMETERS OF TARGET LESIONS (MM)			
MEDIAN (MIN - MAX)	72.6 (10 - 338)	69.9 (10 - 392)	72.0 (10 - 392)

Fonte: Extraído de referência 3

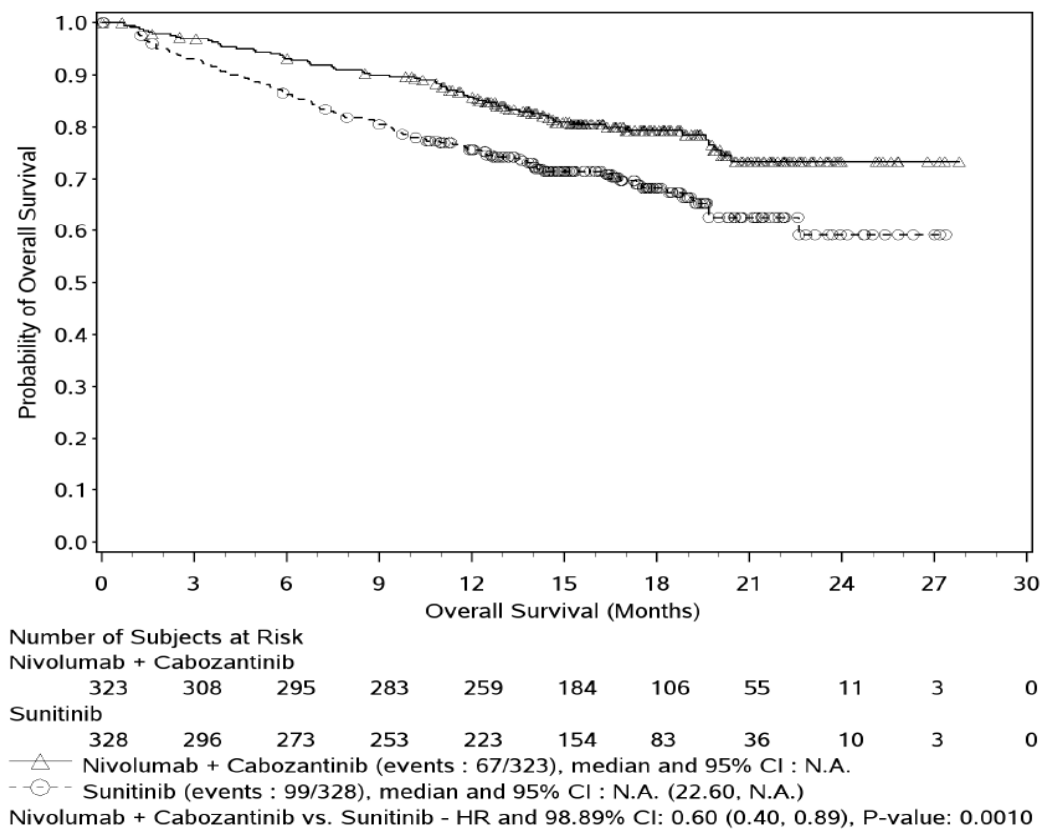
Eficácia

Sobrevivência global

Na população ITT, na primeira análise interina, quando tinham ocorrido 166 eventos sobrevivência global (67 eventos [20,7%] no grupo cabozantinib e 99 eventos [30,2%] no grupo sunitinib), o tempo mediano de sobrevivência global não tinha sido atingido em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 0,60; IC95% 0,40 a 0,89; p= 0,001), tendo atingido o limiar de significância estatística (0,011).

Estes dados são apresentados na Figura 4.

Figura 4: sobrevivência global

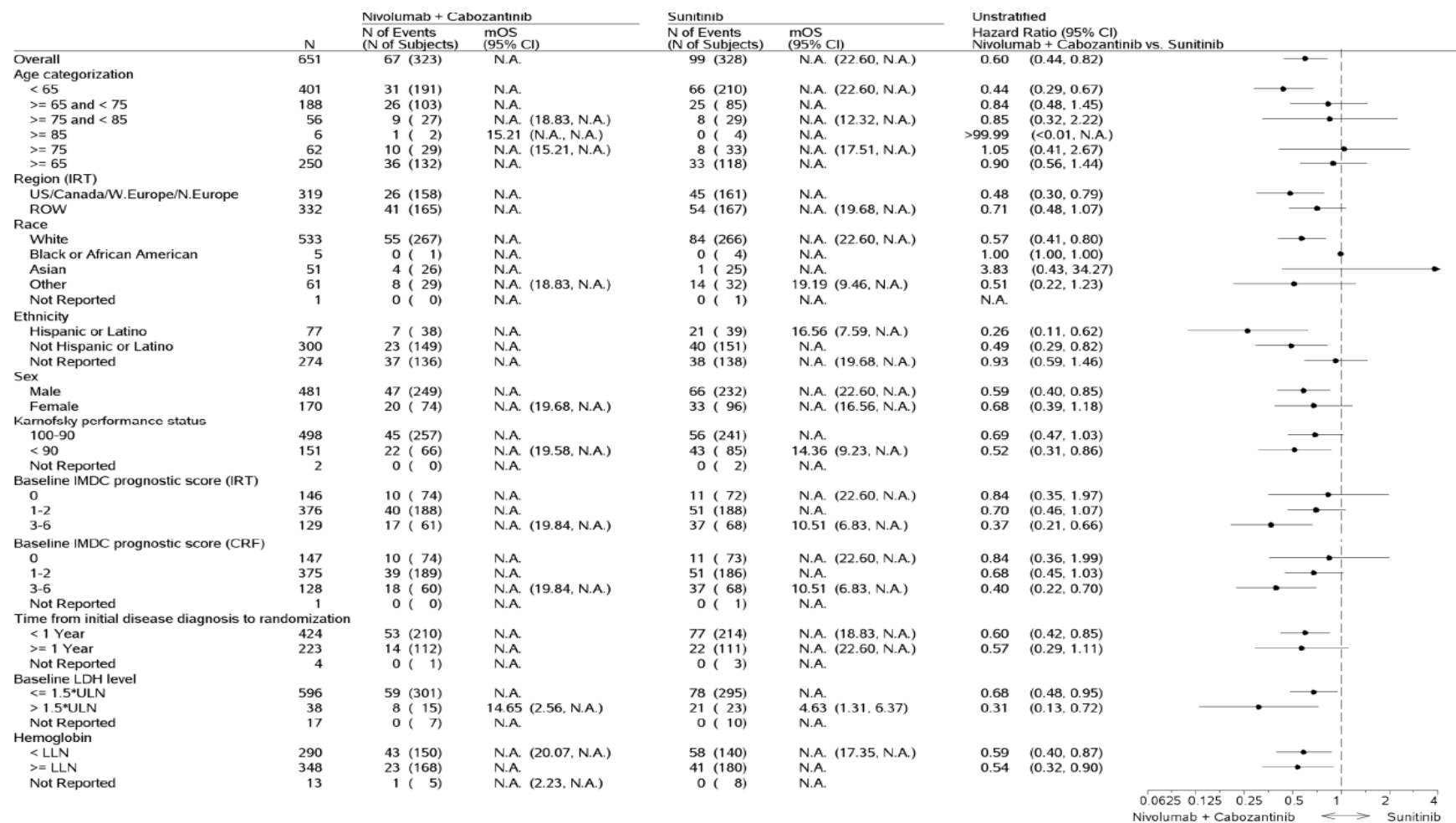


Fonte: Extraído de referência 3

Cabometyx (cabozantinib)

Na Figura 5 apresenta-se o efeito do tratamento na sobrevivência global em subgrupos pré-especificados. O efeito do tratamento foi consistente em todos os grupos pré-especificados.

Figura 5: sobrevivência global em subgrupos pré-especificados



Fonte: Extraído de referência 3

Cabometyx (cabozantinib)

	N	Nivolumab + Cabozantinib		Sunitinib		Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivolumab + Cabozantinib vs. Sunitinib	
		N of Events (N of Subjects)	mOS (95% CI)	N of Events (N of Subjects)	mOS (95% CI)		
Corrected Calcium							
<= 10 mg/dl	488	46 (247)	N.A.	66 (241)	N.A. (22.60, N.A.)	0.62	(0.42, 0.90)
> 10 mg/dl	126	19 (58)	N.A. (20.07, N.A.)	29 (68)	N.A. (9.89, N.A.)	0.65	(0.37, 1.16)
Not Reported	37	2 (18)	N.A.	4 (19)	N.A. (3.71, N.A.)	0.29	(0.05, 1.59)
Absolute Neutrophil Count							
<= ULN	593	56 (298)	N.A.	81 (295)	N.A.	0.61	(0.44, 0.86)
> ULN	45	10 (20)	N.A. (3.45, N.A.)	18 (25)	3.55 (1.35, 12.48)	0.50	(0.23, 1.10)
Not Reported	13	1 (5)	N.A. (2.23, N.A.)	0 (8)	N.A.		
Platelet Count							
<= ULN	555	56 (275)	N.A.	75 (280)	N.A. (22.60, N.A.)	0.69	(0.49, 0.98)
> ULN	82	10 (43)	N.A. (20.07, N.A.)	24 (39)	8.94 (5.45, N.A.)	0.28	(0.13, 0.58)
Not Reported	14	1 (5)	N.A. (2.23, N.A.)	0 (9)	N.A.		
Baseline Alkaline phosphatase							
< ULN	479	39 (233)	N.A.	68 (246)	N.A.	0.55	(0.37, 0.81)
>= ULN	159	28 (86)	N.A. (20.07, N.A.)	31 (73)	22.60 (12.48, N.A.)	0.65	(0.39, 1.08)
Not Reported	13	0 (4)	N.A.	0 (9)	N.A.		
Prior nephrectomy							
Yes	455	36 (222)	N.A.	66 (233)	N.A.	0.49	(0.33, 0.74)
No	196	31 (101)	N.A. (19.84, N.A.)	33 (95)	22.60 (16.82, N.A.)	0.79	(0.48, 1.29)
Prior radiotherapy							
Yes	91	10 (46)	N.A.	17 (45)	18.83 (14.09, N.A.)	0.51	(0.24, 1.12)
No	560	57 (277)	N.A.	82 (283)	N.A. (22.60, N.A.)	0.62	(0.44, 0.87)
Baseline PD-L1+ status based on a 1% cut off							
>= 1%	162	25 (81)	N.A. (20.07, N.A.)	29 (81)	N.A. (18.33, N.A.)	0.72	(0.42, 1.23)
< 1%	472	38 (232)	N.A.	68 (240)	N.A. (22.60, N.A.)	0.51	(0.34, 0.76)
Indeterminate/NE	0	0 (0)	N.A.	0 (0)	N.A.		
Not Reported	17	4 (10)	N.A. (1.64, N.A.)	2 (7)	N.A. (5.72, N.A.)		
Baseline PD-L1+ status based on a 5% cut off							
>= 5%	109	14 (53)	N.A. (19.68, N.A.)	23 (56)	19.68 (9.92, N.A.)	0.48	(0.24, 0.93)
< 5%	525	49 (260)	N.A.	74 (265)	N.A.	0.60	(0.42, 0.87)
Indeterminate/NE	0	0 (0)	N.A.	0 (0)	N.A.		
Not Reported	17	4 (10)	N.A. (1.64, N.A.)	2 (7)	N.A. (5.72, N.A.)		
Baseline PD-L1+ status based on a 10% cut off							
>= 10%	88	12 (42)	N.A. (14.65, N.A.)	20 (46)	19.68 (6.60, N.A.)	0.50	(0.24, 1.02)
< 10%	546	51 (271)	N.A.	77 (275)	N.A.	0.59	(0.42, 0.85)
Indeterminate/NE	0	0 (0)	N.A.	0 (0)	N.A.		
Not Reported	17	4 (10)	N.A. (1.64, N.A.)	2 (7)	N.A. (5.72, N.A.)		
Sarcomatoid features							
Yes	75	8 (34)	N.A. (19.68, N.A.)	20 (41)	19.68 (8.94, N.A.)	0.36	(0.16, 0.82)
No	557	57 (279)	N.A.	76 (278)	N.A.	0.68	(0.48, 0.95)
Not Reported	19	2 (10)	N.A. (10.81, N.A.)	3 (9)	11.60 (3.15, N.A.)		
Stage at the initial diagnosis							
Stage IV	340	45 (167)	N.A.	65 (173)	19.68 (17.51, N.A.)	0.61	(0.42, 0.89)
Non-Stage IV	298	22 (150)	N.A.	31 (148)	N.A.	0.64	(0.37, 1.10)
Not Reported	13	0 (6)	N.A.	3 (7)	N.A. (1.77, N.A.)		
Bone metastasis							
Yes	150	24 (78)	N.A. (20.07, N.A.)	33 (72)	18.33 (12.32, N.A.)	0.54	(0.32, 0.92)
No	501	43 (245)	N.A.	66 (256)	N.A.	0.61	(0.41, 0.89)

0.0625 0.125 0.25 0.5 1 2 4
Nivolumab + Cabozantinib ← Sunitinib

HR is not computed for subset (except age, race, region, and gender) category with less than 10 subjects per treatment group.

Fonte: extraído de referência 3

Sobrevivência livre de progressão

Na população ITT, na análise final, tinham ocorrido 235 eventos sobrevivência livre de progressão (144 eventos no grupo cabozantinib e 191 eventos no grupo sunitinib). O tempo mediano de sobrevivência livre de progressão era de 16,6 meses (IC95% 12,5 a 24,9) no grupo cabozantinib, e de 8,3 meses (IC95% 7,0 a 9,7) no grupo sunitinib (razão de riscos 0,51; IC95% 0,41 a 0,64; $p < 0,0001$).

Taxa de resposta global

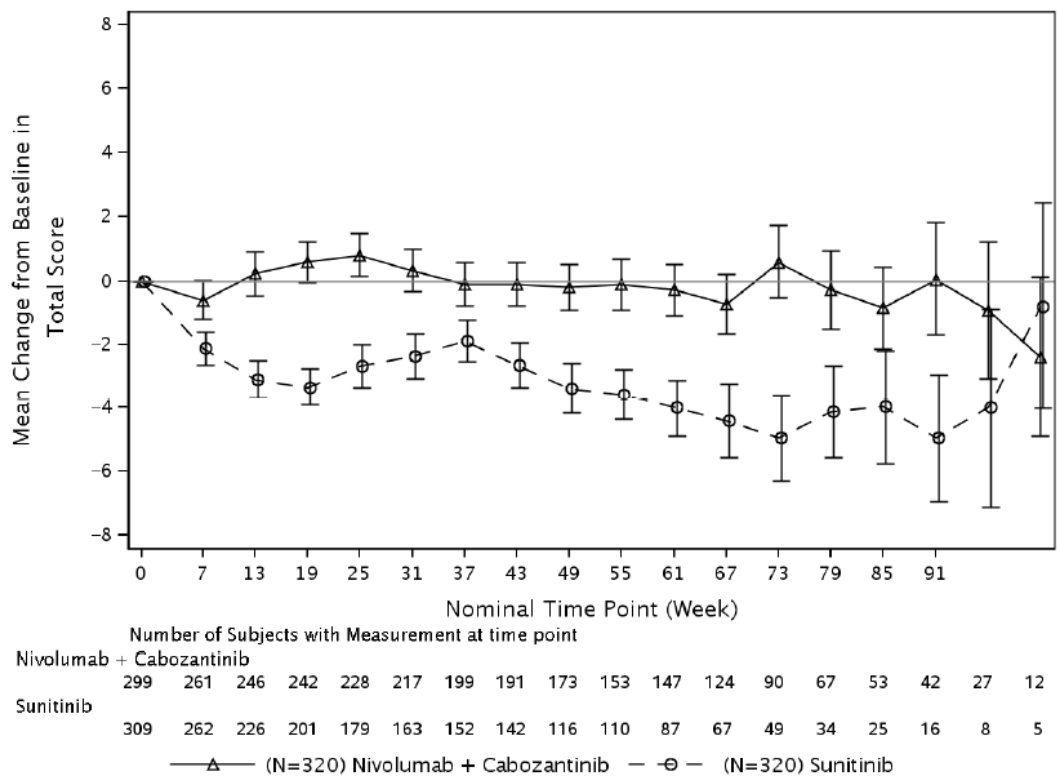
Em relação à taxa de resposta global (TRG), apresentaram TRG 180/323 doentes (55,7%; IC95% 50,1 a 61,2) no grupo cabozantinib, e 89/328 doentes (27,1%; IC95% 22,4 a 32,3) no grupo sunitinib ($p < 0,0001$).

Qualidade de vida (FKSI-19)

A qualidade de vida utilizando o FKSI-19 foi uma medida exploratória. Basalmente, 93,4% no grupo cabozantinib, e 97,2% no grupo sunitinib preencheram o questionário FKSI-19. Em ambos os braços de tratamento pelo menos 80% dos doentes preencheram o questionário até à semana 97. O estudo teve um desenho aberto. A pontuação total média FKSI-19 foi de $58,7 \pm 10,6$ no grupo cabozantinib, e de $58,4 \pm 9,9$ no grupo sunitinib.

A pontuação ao longo do tempo é avaliada na Figura 6.

Figura 6: pontuação FSKI-19 ao longo do estudo



Fonte: extraído de referência 3

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 319/320 doentes (99,7%) no grupo cabozantinib, e em 317/320 doentes (99,1%) no grupo sunitinib. Observaram-se eventos adversos graus 3 a 4 em 109/320 doentes (34,1%) no grupo cabozantinib, e em 94/320 doentes (29,4%) no grupo sunitinib. Observaram-se eventos adversos graves em 148/320 doentes (46,3%) no grupo cabozantinib, e em 127/320 doentes (39,7%) no grupo sunitinib.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 63/320 doentes (19,7%) no grupo cabozantinib, e em 54/320 doentes (16,9%) no grupo sunitinib. Ocorreram eventos adversos que conduziram à morte em 1/320 doentes (0,3%) no grupo cabozantinib, e em 2/320 doentes (0,6%) no grupo sunitinib.

Cabometyx (cabozantinib)

Eventos adversos mais frequentes ($\geq 20\%$ em qualquer grupo de tratamento), que foram mais frequentes no grupo cabozantinib foram diarreia (63,8% vs 47,2%), transaminases aumentadas (28,1% vs 8,4%), anorexia (28,1% vs 20,3%), e rash (21,6% vs 8,1%).

Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7: eventos adversos mais frequentes

Safety Parameters	No. of Subjects (%)			
	Nivo+Cabo (N =320)		Sunitinib (N =320)	
Deaths (at any time during the study)	67 (20.9)		99 (30.9)	
Primary Reason for Death				
Disease	51 (15.9)		74 (23.1)	
Study Drug Toxicity ^a	1 (0.3)		2 (0.6)	
Unknown	3 (0.9)		6 (1.9)	
Other ^b	12 (3.8)		17 (5.3)	
	Adverse Event Grades			
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
All-causality SAEs	148 (46.3)	109 (34.1)	127 (39.7)	94 (29.4)
Drug-related SAEs	78 (24.4)	66 (20.6)	41 (12.8)	31 (9.7)
All-causality AEs leading to DC (of any study drugs)	63 (19.7)	34 (10.6)	54 (16.9)	32 (10.0)
Drug-Related AEs leading to DC (of any study drugs)	49 (15.3)	28 (8.8)	28 (8.8)	21 (6.6)
All-causality AEs (PT)	319 (99.7)	225 (70.3)	317 (99.1)	209 (65.3)
$\geq 20\%$ of Subjects in Any Treatment Group				
Diarrhea	204 (63.8)	22 (6.9)	151 (47.2)	14 (4.4)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	128 (40.0)	24 (7.5)	130 (40.6)	24 (7.5)
Hypertension	111 (34.7)	40 (12.5)	119 (37.2)	42 (13.1)
Hypothyroidism	109 (34.1)	1 (0.3)	94 (29.4)	1 (0.3)
Fatigue	103 (32.2)	11 (3.4)	111 (34.7)	15 (4.7)
Alanine aminotransferase increased	90 (28.1)	17 (5.3)	27 (8.4)	7 (2.2)
Decreased appetite	90 (28.1)	6 (1.9)	65 (20.3)	4 (1.3)
Nausea	85 (26.6)	2 (0.6)	98 (30.6)	1 (0.3)
Aspartate aminotransferase increased	81 (25.3)	11 (3.4)	35 (10.9)	4 (1.3)
Dysgeusia	76 (23.8)	0	69 (21.6)	0
Asthenia	71 (22.2)	14 (4.4)	59 (18.4)	10 (3.1)
Rash	69 (21.6)	6 (1.9)	26 (8.1)	0
Mucosal inflammation	66 (20.6)	3 (0.9)	81 (25.3)	8 (2.5)
Vomiting	55 (17.2)	6 (1.9)	66 (20.6)	1 (0.3)
Stomatitis	54 (16.9)	8 (2.5)	79 (24.7)	7 (2.2)
Anemia	48 (15.0)	6 (1.9)	81 (25.3)	12 (3.8)
Drug-related AEs	309 (96.6)	194 (60.6)	298 (93.1)	162 (50.6)
$\geq 15\%$ of Subjects in Any Treatment Group				
Diarrhea	182 (56.9)	18 (5.6)	136 (42.5)	14 (4.4)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	122 (38.1)	24 (7.5)	129 (40.3)	24 (7.5)
Hypothyroidism	107 (33.4)	1 (0.3)	90 (28.1)	1 (0.3)
Hypertension	97 (30.3)	35 (10.9)	107 (33.4)	39 (12.2)
Fatigue	86 (26.9)	8 (2.5)	97 (30.3)	12 (3.8)
Alanine aminotransferase increased	80 (25.0)	15 (4.7)	20 (6.3)	2 (0.6)

Fonte: Extraído de referência 3

Estudo COMPARZ⁴

O estudo COMPARZ foi um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto, que teve lugar em 14 países, que incluiu 1110 doentes adultos, com carcinoma de células renais de células claras, avançado ou metastático, não previamente tratados, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem pazopanib por via oral, na dose de 800 mg uma vez por dia (n= 554), ou sunitinib, por via oral, na dose de 50 mg por dia durante quatro semanas (n= 548), em ciclos de 6 semanas, e avaliou a sobrevivência livre de progressão.

O estudo incluiu doentes adultos, com pelo menos 18 anos, com o diagnóstico de carcinoma de células renais de células claras, avançado ou metastático, não previamente tratados. Os doentes tinham de apresentar doença mensurável pelo RECIST, uma pontuação do estado funcional Karnofsky de pelo menos 70, e função de órgão adequada. Foram excluídos os doentes com metástases cerebrais, hipertensão não controlada, e problemas vasculares e cardíacos nos 6 meses anteriores.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem pazopanib por via oral, na dose de 800 mg uma vez por dia (n= 554), ou sunitinib, por via oral, na dose de 50 mg por dia durante quatro semanas (n= 548), em ciclos de 6 semanas, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. A aleatorização foi estratificada por pontuação de estado funcional Karnofsky (70 ou 80 vs 90 ou 100), níveis de desidrogenase láctica (>1,5 vs ≤1,5 vezes o limite superior do normal), e nefrectomia (sim vs não), utilizando blocos permutados de quatro.

A medida de resultado primária selecionada foi a sobrevivência livre de progressão (SLP). As medidas de resultado secundárias foram a taxa de resposta objetiva, sobrevivência global, qualidade de vida, e segurança.

Estimou-se que seriam necessários 876 doentes, para fornecer um poder de 80%, para se observarem 631 eventos SLP, a um nível de alfa de 5% (bilateral). O protocolo foi depois emendado, quando se verificou que esta amostra era insuficiente para se observarmos 631 eventos PFS, tendo-se aumentado a mostra para 1100 doentes, através de um sub-estudo na população asiática (China, Taiwan e Coreia do Sul), que incluiu 183 doentes. As análises de eficácia incluíram todos os doentes aleatorizados.

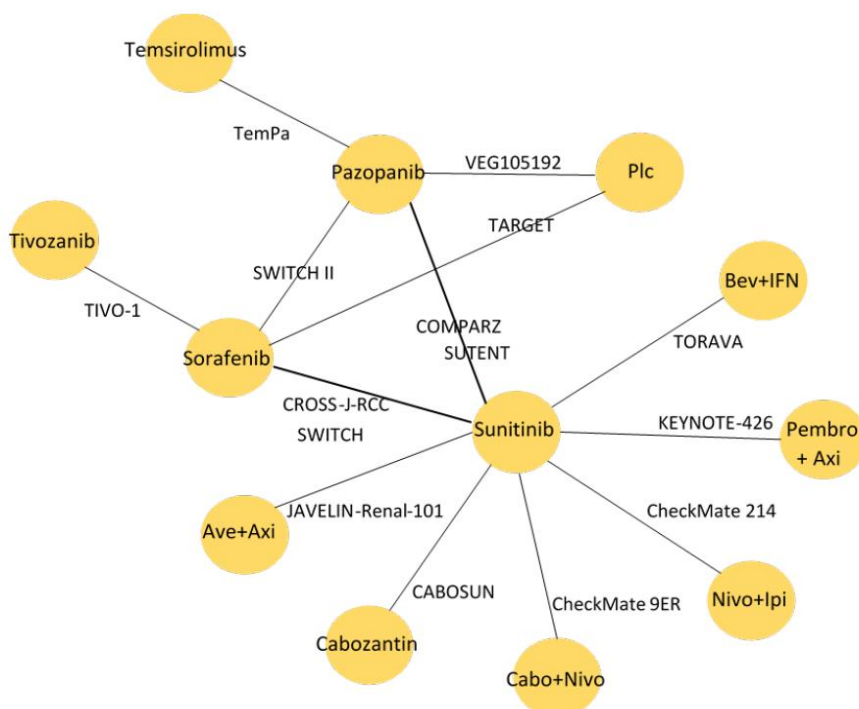
Cabometyx (cabozantinib)

O estudo teve um desenho de não inferioridade, tendo a margem de não inferioridade sido definida em 25% (seria demonstrada a não inferioridade se o limite superior do intervalo de confiança 95% fosse inferior a 1,25).

Avaliação da exequibilidade da meta-análise em rede

Como já referido, a revisão sistemática da literatura de fevereiro de 2021, identificou 5,381 citações, referentes a 528 estudos, tendo após revisão de *abstracts* e textos completos sido identificados 112 citações referentes a 19 estudos. Destes, um estudo comparava cabozantinib mais nivolumab com sunitinib (CheckMate 9ER), um estudo comparava cabozantinib com sunitinib (ALLIANCE), dois estudos comparavam sunitinib com sorafenib (CROSS-J-RCC, SWITCH), um estudo comparava pazopanib com placebo (VEG105192), dois estudos comparavam pazopanib com sunitinib (COMPARZ, PISCES), um estudo comparava temsirolimus com sunitinib (CESAR), um estudo comparava sorafenib com pazopanib (SWITCH-II), um estudo comparava sunitinib com nivolumab mais ipilimumab (CheckMate-214), um estudo comparava sunitinib com avelumab mais axitinib (Javelin-Renal-101), um estudo comparava sunitinib com pembrolizumab mais axitinib (KEYNOTE-426), um estudo comparava temsirolimus com pazopanib (TemPa), um estudo comparava lenvatinib mais pembrolizumab com sunitinib e com lenvatinib mais everolimus (CLEAR), e um estudo comparava nivolumab com nivolumab mais ipilimumab e com um TKI [sunitinib ou pazopanib] (BIONIKK). É referido também o estudo SUTENT, que comparava sunitinib com pazopanib, mas trata-se apenas de uma sub-análise do estudo COMPARZ incluindo apenas a população asiática. Três estudos não incluíam nenhum dos comparadores de interesse (Figura 7).

Figura 7: rede de evidência



Assim, 2 estudos com as intervenções de interesse (CheckMate 9ER, COMPARZ) foram incluídos na rede de evidência. Estes 2 estudos eram estudos aleatorizados, tinham um desenho aberto, tendo as análises sido realizadas na população intenção de tratar, que incluiu todos os doentes aleatorizados. No estudo CheckMate 9ER a aleatorização foi estratificada por pontuação de risco prognóstico IMDC (0 – favorável vs 1 ou 2 – intermédio vs 3 a 6 - mau), região geográfica (EUA e Europa vs resto do mundo), e expressão tumoral de PD-1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), enquanto no estudo COMPARZ a aleatorização foi estratificada por pontuação de estado funcional Karnofsky (70 ou 80 vs 90 ou 100), níveis de desidrogenase láctica ($> 1,5$ vs $\leq 1,5$ vezes o limite superior do normal), e nefrectomia (sim vs não). Os 2 estudos foram estudos internacionais, multicêntricos, incluindo um razoável número de doentes (Tabela 8). Os 2 estudos incluíram doentes adultos, com pelo menos 18 anos, com o diagnóstico de carcinoma de células renais de células claras, avançado ou metastático, não previamente tratados. Onde disponível, as características demográficas e clínicas basais das populações incluídas nos dois estudos eram razoavelmente semelhantes (Tabelas 9 e 10).

Cabometyx (cabozantinib)

A matriz de avaliação previa a avaliação do efeito do tratamento em 8 medidas de resultado. Contudo, a meta-análise em rede apenas avaliou o efeito comparativo do tratamento em duas medidas de resultado (sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão).

Tabela 8: *desenho dos estudos*

	CheckMate-9ER		COMPARZ	
	CSR 2020 / EPAR 2021		Motzer et al. 2013, 2014	
Treatment group	Cabozantinib+ nivolumab	Sunitinib	Pazopanib	Sunitinib
n (%)	323 (49.6)	328 (50.4)	557 (50.2)	553 (49.8)
Study design	RCT		RCT	
Stratification of randomization	A aleatorização foi estratificada por pontuação de risco prognóstico IMDC (0 – favorável vs 1 ou 2 – intermédio vs 3 a 6 - mau), região geográfica (EUA e Europa vs resto do mundo), e expressão tumoral de PD-1 (≥1% vs <1%)		A aleatorização foi estratificada por pontuação de estado funcional Karnofsky (70 ou 80 vs 90 ou 100), níveis de desidrogenase láctica (>1,5 vs ≤1,5 vezes o limite superior do normal), e nefrectomia (sim vs não)	
Blinding	Open label		Open label	
Explanation on blinding status	Progression of disease assessed by a blinded review committee		Progression of disease assessed by a blinded review committee	
Multicenter	MC		MC	
Study phase	Phase 3		Phase 3b	
Crossover?	No		NR	
# Centers/Countries	134/18		NR/14	
Countries	Argentina, Australia, Brazil, Chile, Czechia, Germany, Greece, Israel, Italy, Japan, Mexico, Poland, Romania, Russia, Spain, Turkey, UK, US		Australia, Canada, China, Germany, Ireland, Italy, Japan, Korea, Netherlands, Spain, Sweden, Taiwan, UK, US	
Start and end date of study	22 August 2017 – 12 February 2020		August 2008 - May 2012	

Fonte: extraído de Referência 2

Tabela 9: características demográficas da população

	CheckMate-9ER		COMPARZ	
	CSR 2020 / EPAR 2021		Motzer et al. 2013, 2014	
Treatment group	Cabozantinib+ nivolumab	Sunitinib	Pazopanib	Sunitinib
n (%)	323 (49.6)	328 (50.4)	557 (50.2)	553 (49.8)
Age, years, median (range)	62 (29, 90)	61 (28, 86)	61 (18, 88)	62 (23, 86)
Sex, n (%)				
Male	249 (77.1)	232 (70.7)	398 (71)	415 (75)
Female	74 (22.9)	96 (29.3)	159 (29)	138 (25)
Ethnicity, n (%)				
White	267 (82.7)	266 (81.1)	Not provided	
Asian	26 (8)	25 (7.6)		
Black	1 (0.3)	4 (1.2)		
Other	29 (8.9)	32 (9.7)		
Missing	0	1 (0.3)		
Geographical region, n (%)				
Europe	158 (48.) [and US/Canada]	161 (49.1) [and US/Canada]	153 (27)	157 (28)
North America	NR	NR	195 (35)	187 (34)
Asia-Pacific	NR	NR	188 (34)	179 (32)
Latin-America	NR	NR	-	
Other	165 (51.1)	167 (50.9)	21 (4)	30 (6)
Missing	NR	NR	-	

Tabela 10: características clínicas da população

	CheckMate-9ER		COMPARZ	
	CSR 2020 / EPAR 2021		Motzer et al. 2013, 2014	
Treatment group	Cabozantinib+ nivolumab	Sunitinib	Pazopanib	Sunitinib
Predominant tumor history subtype, n (%)				
Clear cell	Not provided		100% clear cell (one of the inclusion criteria)	
Non-clear cell				
Missing				
Metastatic sites, n (%)				
>=2	Not provided		235 (42)	241 (44)
1			204 (37)	204 (37)
0			117 (21)	108 (20)
Missing			1 (<1)	0 (0)
Karnofsky performance status, n (%)				
100	147 (45.5)	129 (39.9)	416 (75)	423 (76)
90	110 (34.1)	112 (34.1)		
80	52 (16.1)	67 (20.4)	141 (25)	130 (24)
70	14 (4.3)	18 (5.5)		
<70	NR	NR	-	
Missing	0	2 (0.6)		

Cabometyx (cabozantinib)

ECOG Performance Status, n (%)				
0	Not provided		Not provided	
1				
2				
MSKCC prognostic risk category, n (%)				
Favorable	Not provided		151 (27)	152 (27)
Intermediate			322 (58)	328 (59)
Poor			67 (12)	52 (9)
Missing			17 (3)	21 (4)
IMDC prognostic risk category, n (%)				
Favorable	74 (22.9)	73 (22.3)	142 (25)	137 (25)
Intermediate	189 (58.5)	186 (56.7)	299 (54)	308 (56)
Poor	60 (18.6)	68 (20.7)	106 (19)	94 (17)
Missing	0	1 (0.3)	10 (2)	14 (3)
Prior nephrectomy, n (%)				
Yes	222 (68.7)	233 (71)	459 (82)	465 (84)
No	101 (31.3)	95 (29)	99 (18)	88 (16)
Missing	0	0		
Prior radiotherapy, n (%)				
Yes	46 (14.2)	45 (13.7)	46 (8)	42 (8)
No	277 (85.8)	283 (86.3)	511 (92)	511 (92)

Fonte: extraído de referência 2

Resultados

Eficácia

Comparação entre cabozantinib mais nivolumab e pazopanib

Sobrevivência global

Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e pazopanib, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime cabozantinib mais nivolumab (razão de riscos 0,65; IC_{95%} 0,46 a 0,92).

Em relação à sobrevivência global na população com risco prognóstico favorável, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e pazopanib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,95; IC_{95%} 0,38 a 2,4).

Em relação à sobrevivência global na população com risco prognóstico intermédio, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e pazopanib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,78; IC_{95%} 0,49 a 1,24).

Em relação à sobrevivência global na população com mau risco prognóstico, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e pazopanib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo cabozantinib mais nivolumab (razão de riscos 0,44; IC_{95%} 0,21 a 0,88).

Sobrevivência livre de progressão

Em relação à sobrevivência livre de progressão, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e pazopanib, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime cabozantinib mais nivolumab (razão de riscos 0,49; IC_{95%} 0,38 a 0,63).

Em relação à sobrevivência global na população com risco prognóstico favorável, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e pazopanib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,61; IC_{95%} 0,34 a 1,09).

Cabometyx (cabozantinib)

Em relação à sobrevivência global na população com risco prognóstico intermédio, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e pazopanib, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime cabozantinib mais nivolumab (razão de riscos 0,55; IC95% 0,39 a 0,78).

Em relação à sobrevivência global na população com mau risco prognóstico, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e pazopanib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo cabozantinib mais nivolumab (razão de riscos 0,34; IC95% 0,18 a 0,67).

Comparação entre cabozantinib mais nivolumab e sunitinib

Sobrevivência global

Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e sunitinib, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime cabozantinib mais nivolumab (razão de riscos 0,60; IC95% 0,44 a 0,82).

Em relação à sobrevivência global na população com risco prognóstico favorável, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e sunitinib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,84; IC95% 0,35 a 1,99).

Em relação à sobrevivência global na população com risco prognóstico intermédio, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e sunitinib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,70; IC95% 0,46 a 1,07).

Em relação à sobrevivência global na população com mau risco prognóstico, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e sunitinib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo cabozantinib mais nivolumab (razão de riscos 0,37; IC95% 0,21 a 0,66).

Sobrevivência livre de progressão

Em relação à sobrevivência livre de progressão, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e sunitinib, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime cabozantinib mais nivolumab (razão de riscos 0,51; IC95% 0,41 a 0,64).

Cabometyx (cabozantinib)

Em relação à sobrevivência livre de progressão na população com risco prognóstico favorável, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e sunitinib, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,62; IC95% 0,38 a 1,01).

Em relação à sobrevivência livre de progressão na população com risco prognóstico intermédio, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e sunitinib, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime cabozantinib mais nivolumab (razão de riscos 0,54; IC95% 0,40 a 0,72).

Em relação à sobrevivência livre de progressão na população com mau risco prognóstico, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e sunitinib, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo cabozantinib mais nivolumab (razão de riscos 0,37; IC95% 0,23 a 0,59).

6. Avaliação da evidência por *outcomes*

Comparação entre cabozantinib mais nivolumab e pazopanib

Sobrevivência global

Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e pazopanib, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime cabozantinib mais nivolumab (razão de riscos 0,65; IC95% 0,46 a 0,92).

Assim, foi demonstrado benefício adicional de cabozantinib mais nivolumab em comparação com pazopanib em relação à sobrevivência global.

Sobrevivência livre de progressão

Em relação à sobrevivência livre de progressão, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e pazopanib, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime cabozantinib mais nivolumab (razão de riscos 0,49; IC95% 0,38 a 0,63).

Assim, foi demonstrado benefício adicional de cabozantinib mais nivolumab em comparação com pazopanib em relação à sobrevivência livre de progressão.

Outras medidas de resultado

Não foi possível comparar cabozantinib mais nivolumab com pazopanib em relação a taxa de resposta, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de cabozantinib mais nivolumab em comparação com pazopanib em relação a estas medidas de resultado.

Comparação entre cabozantinib mais nivolumab e sunitinib

Sobrevivência global

Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e sunitinib, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime cabozantinib mais nivolumab (razão de riscos 0,60; IC95% 0,44 a 0,82).

Assim, foi demonstrado benefício adicional de cabozantinib mais nivolumab em comparação com sunitinib em relação à sobrevivência global.

Sobrevivência livre de progressão

Em relação à sobrevivência livre de progressão, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e sunitinib, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime cabozantinib mais nivolumab (razão de riscos 0,51; IC95% 0,41 a 0,64).

Assim, foi demonstrado benefício adicional de cabozantinib mais nivolumab em comparação com sunitinib em relação à sobrevivência livre de progressão.

Outras medidas de resultado

Não foi possível comparar cabozantinib mais nivolumab com sunitinib em relação a taxa de resposta, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de cabozantinib mais nivolumab em comparação com sunitinib em relação a estas medidas de resultado.

7. Qualidade da evidência submetida

A Comissão considerou as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A avaliação da qualidade da evidência baseada numa meta-análise em rede, pela sua complexidade, requer métodos específicos de avaliação, que têm em conta o facto de as estimativas para cada par de intervenções poderem ser baseadas em evidência direta e indireta.

Os métodos CiNeMA (*Confidence in Network Meta-Analysis*) e de análise de limiares (*threshold analysis*) têm em consideração a natureza mista (direta e indireta) da evidência e incorporam a influência de cada estudo na estimativa final. A qualidade de cada estudo não está diretamente relacionada com a sua contribuição para o resultado final. Por exemplo, um estudo de alta qualidade pode ter pouca influência nas estimativas finais da meta-análise em rede ou vice-versa. Os métodos CiNeMA ou de análise de limiares devem ser usados para descrever a confiança nos resultados das meta-análises em rede.

O método CiNeMA é implementado usando o software R (*package netmeta*) pelo que só é aplicável a meta-análises em rede efetuadas usando o método frequentista de Rucker (2012).

A análise de limiares (*threshold analysis*) quantifica até que ponto a evidência poderia ser alterada (por exemplo devido a ajustamentos de viés ou variação amostral) sem alterar a recomendação, e qual a nova recomendação caso a evidência saia dos limiares calculados.

- A análise de limiares deve ser efetuada para cada estudo incluído na meta-análise, ou para cada efeito relativo calculado pela meta-análise.
- A análise de limiares é implementada no software R (*nmathresh*) e pode ser usada para avaliar análises frequentistas ou Bayesianas.
- O resultado da meta-análise em rede é considerado robusto se for considerado improvável que a evidência possa sair dos limiares calculados; caso contrario, o resultado é sensível a prováveis alterações na evidência.

A análise da certeza da evidência usando esta metodologia é da responsabilidade do TAIM que, no processo submetido, não inclui esta análise

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A Comissão avaliou o benefício adicional de cabozantinib “*em associação com nivolumab para tratamento de primeira linha de adultos com carcinoma de células renais avançado*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de cabozantinib em associação com nivolumab em duas subpopulações: 1- doentes adultos com diagnóstico de carcinoma de células renais avançado, com histologia de células claras, não submetidos a tratamento sistémico prévio (subpopulação 1), em que a intervenção era cabozantinib em combinação com nivolumab, e os comparadores eram pazopanib e sunitinib; 2- doentes adultos com diagnóstico de carcinoma de células renais avançado, com histologia de células não claras, não submetidos a tratamento sistémico prévio (subpopulação 2), em que a intervenção era cabozantinib em combinação com nivolumab, e os comparadores eram pazopanib e sunitinib.

Para suportar o benefício adicional de cabozantinib em combinação com nivolumab em relação aos comparadores de interesse, o TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura e uma meta-análise em rede comparando cabozantinib mais nivolumab com pazopanib e com sunitinib. O relatório com a RSL foi difícil de seguir com várias atualizações e diferentes termos de pesquisa. A pesquisa mais recente foi realizada em fevereiro de 2021 e atualizada, em relação à pesquisa de estudos de pazopanib, em agosto de 2021. Esta análise teve por objetivo fazer uma comparação entre múltiplos tratamentos, de forma direta e indireta (meta-análise em rede). A pesquisa incluiu 13 regimes de tratamento, dos quais 3 eram comparadores de interesse (cabozantinib mais nivolumab, pazopanib, e sunitinib). O objetivo da RSL descrito no relatório apresenta algumas inconsistências. Por exemplo, depois de descrever um PICO com 13 regimes de tratamento (Tabela 3, página 11), o relatório refere que o objetivo desta análise foi comparar cabozantinib mais nivolumab com pazopanib em subgrupos de risco prognóstico (secção 2.7, página 17) e, mais adiante, apresenta os resultados da meta-análise em rede para a sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global, incluindo cabozantinib mais nivolumab, pazopanib e sunitinib (Tabela 17, página 32; Tabela 21, página 35) na população global dos estudos.

O TAIM procedeu depois a comparações múltiplas utilizando meta-análise em rede. O TAIM inclui um diagrama da rede de evidência no relatório de valor terapêutico acrescentado (CEMBE), que inclui dois estudos (CheckMate-9ER e COMPARZ) para a comparação de cabozantinib mais nivolumab com pazopanib. Os 2 estudos eram estudos aleatorizados, tinham um desenho aberto, tendo as análises sido realizadas na população intenção de tratar, que incluiu todos os doentes aleatorizados. Os 2 estudos foram estudos internacionais e multicêntricos incluindo um razoável número de doentes. Os 2 estudos incluíram doentes adultos, com pelo menos 18 anos, com o diagnóstico de carcinoma de células renais de células claras, avançado ou metastático, não previamente

Cabometyx (cabozantinib)

tratados. Onde disponível, as características demográficas e clínicas basais das populações incluídas nos estudos eram razoavelmente semelhantes.

Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e pazopanib, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime cabozantinib mais nivolumab (razão de riscos 0,65; IC95% 0,46 a 0,92). Em relação à sobrevivência livre de progressão, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e pazopanib, observou-se também uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime cabozantinib mais nivolumab (razão de riscos 0,49; IC95% 0,38 a 0,63). Assim, foi demonstrado benefício adicional de cabozantinib mais nivolumab em comparação com pazopanib. Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e sunitinib, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime cabozantinib mais nivolumab (razão de riscos 0,60; IC95% 0,44 a 0,82). Em relação à sobrevivência livre de progressão, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e sunitinib, observou-se igualmente uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime cabozantinib mais nivolumab (razão de riscos 0,51; IC95% 0,41 a 0,64). Assim, foi demonstrado benefício adicional de cabozantinib mais nivolumab em comparação com sunitinib.

O TAIM procedeu ainda a comparações entre os comparadores de interesse, em doentes com diferentes riscos prognósticos (favorável, intermédio, mau). Contudo, como o estudo COMPARZ, não incluía dados sobre sobrevivência livre de progressão na subpopulação com mau risco prognóstico, este valor teve de ser estimado. Com esse objetivo, foi construído um modelo de meta-regressão de efeitos-aleatórios utilizando toda a evidência disponível (sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão) para avaliar o efeito do tratamento (razão de riscos vs sunitinib) na população de mau risco prognóstico como função do efeito na população global de risco prognóstico favorável e intermédio. Este método obrigou a extrair valores do efeito de tratamento na sobrevivência livre de progressão nos grupos de risco prognóstico favorável e intermédio a partir dos gráficos de floresta, e, em relação ao grupo de mau risco de prognóstico, obrigou a fazer uma estimativa que parte de pressupostos não demonstrados. Assim, os resultados do efeito comparativo por subgrupos de risco prognóstico devem ser interpretados com cuidado.

Os dois estudos que foram incluídos na rede de evidência (CheckMate 9ER e COMPARZ) tiveram um desenho aberto, o que poderia comprometer a avaliação da progressão da doença. Contudo, os protocolos incluíram medidas de mitigação do risco de viés que parecem razoáveis, com revisão por comissão centralizada de imagens e ocultação a esta comissão dos grupos a que os doentes estavam alocados.

Cabometyx (cabozantinib)

Os resultados do estudo CheckMate 9ER referem-se à data da primeira análise interina. Este facto pode ter sobrestimado os resultados. Por este motivo não foi possível classificar a magnitude do efeito do tratamento.

A matriz de avaliação previa a avaliação do efeito do tratamento em 8 medidas de resultado. Contudo, a meta-análise em rede apenas avaliou o efeito comparativo do tratamento em duas medidas de resultado (sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão). Assim, não foi possível comparar cabozantinib mais nivolumab com os comparadores de interesse, em relação a taxa de resposta, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento. Esta limitação aumenta a incerteza sobre as conclusões de benefício adicional.

A matriz de avaliação previa ainda a avaliação do efeito do tratamento em doentes adultos com diagnóstico de carcinoma de células renais avançado, com histologia de células não claras, não submetidos a tratamento sistémico prévio (subpopulação 2). Contudo, nenhum dos estudos submetidos (conhecidos) incluía esta população. Assim, não foi possível comparar cabozantinib mais nivolumab com nenhum dos comparadores de interesse (pazopanib e sunitinib) na subpopulação 2.

9. Valor terapêutico acrescentado

A Comissão avaliou o benefício adicional de cabozantinib “em associação com nivolumab para tratamento de primeira linha de adultos com carcinoma de células renais avançado”.

A Comissão concluiu que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável de cabozantinib mais nivolumab em relação a sunitinib e pazopanib.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Uma meta-análise em rede, que comparou de forma direta e indireta cabozantinib por via oral numa dose de 40 mg uma vez por dia em combinação com nivolumab por via endovenosa na dose de 240 mg cada duas semanas (n= 323), com sunitinib por via oral na dose de 50 mg uma vez por dia durante 4 semanas de cada ciclo de 6 semanas, e com pazopanib por via oral, na dose de 800 mg uma vez por dia (n= 554), sugeriu que cabozantinib mais nivolumab pode aumentar a sobrevivência global em relação aos comparadores. Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e pazopanib, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime cabozantinib mais nivolumab (razão de riscos 0,65; IC95% 0,46 a 0,92). Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e sunitinib, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime cabozantinib mais nivolumab (razão de riscos 0,60; IC95% 0,44 a 0,82).

Não foi possível comparar cabozantinib mais nivolumab com nenhum dos comparadores de interesse (pazopanib, sunitinib) na subpopulação 2 (carcinoma de células renais de histologia não clara), pelo que se recomenda que cabozantinib mais nivolumab não seja financiado nesta população.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento cabozantinib, em associação com nivolumab, no tratamento de primeira linha de adultos com carcinoma de células renais avançado. Foram considerados dois comparadores, sunitinib e pazopanib, de acordo com o parecer farmacoterapêutico da CE-CATS.

O horizonte temporal considerado foi de 39 anos, sendo referido que corresponde ao tempo de vida dos doentes. Foi considerada a perspetiva do SNS, e a taxa de atualização foi de 4%.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada, com 3 estádios: pré-progressão, pós-progressão e morte. A duração do ciclo foi de uma semana nos dois primeiros anos, de forma a acomodar o esquema de tratamento, com correção de meio ciclo. O modelo usa ciclos semestrais no restante período. Os doentes entram no modelo no estado pré-progressão, altura em que recebem a intervenção (cabozantinib + nivolumab) ou um dos comparadores (sunitinib ou pazopanib). Os doentes podem mover-se para os estados sobrevivência pós-progressão ou morte, mas não podem voltar para o estado pré-progressão.

Para o tratamento em avaliação e para o sunitinib, foram utilizadas a sobrevivência global (OS), a sobrevivência livre de progressão (PFS) e o tempo em tratamento (TT) observados no ensaio clínico CheckMate 9ER. O estudo CheckMate 9ER foi um ensaio clínico de fase III aleatorizado, controlado com comparador ativo, que avaliou a eficácia e a segurança de cabozantinib + nivolumab comparativamente a sunitinib.

Como não existiam ensaios clínicos que comparassem diretamente face a pazopanib, foi necessário recorrer a comparações indiretas. Assim, para as curvas de OS e PFS de pazopanib, os autores aplicaram os HR retirados de uma comparação indireta, utilizando os dados do ensaio clínico COMPARZ, que comparou pazopanib e sunitinib.

As curvas de OS, PFS e TTS foram extrapoladas dada a duração limitada dos ensaios. Uma vez que os pressupostos de proporcionalidade de riscos não eram cumpridos para todos os *endpoints*, recorreu-se a uma NMA bayesiana fracionária polinomial, tendo sido ajustados modelos de primeira e de segunda ordem.

Foram considerados os eventos adversos (EA) de grau 3 ou superior classificados como relacionados com o tratamento. Os dados dos EA relativos à intervenção e ao comparador sunitinib foram obtidos a partir do ensaio CheckMate 9ER. Os EA relativos ao comprador pazopanib foram obtidos com base no resumo das características do medicamento.

Cabometyx (cabozantinib)

Para a qualidade de vida em cada estágio, foram utilizados os dados do EQ-5D-3L dos doentes recolhidos no ensaio CheckMate 9ER. Foi aplicada a tarifa portuguesa de modo a gerar as utilidades.

Os recursos específicos e a sua utilização foram obtidos de um painel de peritos em Portugal. A seleção dos peritos teve por base o número de doentes admitidos com diagnóstico de neoplasia maligna do rim nas suas instituições, representando 36% dos doentes com cancro do rim assistidos nos hospitais do SNS em 2018.

Foi considerado que o estudo é válido para a tomada de decisão, contudo o medicamento não é custo-efetivo no contexto português, sendo o RCEI muito elevado e marcado por incerteza relacionada com a extrapolação da sobrevivência global, para a qual os dados reais são imaturos. Assim, a CE-CATS recomenda que este medicamento apenas seja financiado mediante uma redução substancial do seu preço.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

A Comissão avaliou o benefício adicional de cabozantinib “em associação com nivolumab para tratamento de primeira linha de adultos com carcinoma de células renais avançado”.

A Comissão concluiu que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável de cabozantinib mais nivolumab em relação a sunitinib e pazopanib.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Uma meta-análise em rede, que comparou de forma direta e indireta cabozantinib por via oral numa dose de 40 mg uma vez por dia em combinação com nivolumab por via endovenosa na dose de 240 mg cada duas semanas (n= 323), com sunitinib por via oral na dose de 50 mg uma vez por dia durante 4 semanas de cada ciclo de 6 semanas, e com pazopanib por via oral, na dose de 800 mg uma vez por dia (n= 554), sugeriu que cabozantinib mais nivolumab pode aumentar a sobrevivência global em relação aos comparadores. Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e pazopanib, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime cabozantinib mais nivolumab (razão de riscos 0,65; IC95% 0,46 a 0,92). Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre cabozantinib mais nivolumab e sunitinib, observou-se uma diferença com

significado estatístico favorecendo o regime cabozantinib mais nivolumab (razão de riscos 0,60; IC95% 0,44 a 0,82).

Não foi possível comparar cabozantinib mais nivolumab com nenhum dos comparadores de interesse (pazopanib, sunitinib) na subpopulação 2 (carcinoma de células renais de histologia não clara), pelo que se recomenda que cabozantinib mais nivolumab não seja financiado nesta população.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, 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.

12. Referências bibliográficas

1. Relatório Farmacoterapêutico. Cabozantinib. INFARMED I.P. Versão final. 19/06/2022;
2. CERTARA. Cabozantinib + nivolumab versus pazopanib: A systematic literature review and network meta-analysis of progression-free survival and overall survival with imputation of treatment effect in poor risk group in first line treatment of advanced and metastatic renal cell carcinoma. Main Report. November 16, 2021;
3. Clinical Study Report. Study CA2099ER. A phase 3, randomized, open-label study of nivolumab combined with cabozantinib versus sunitinib in participants with previously untreated advanced or metastatic renal cell carcinoma. 7 August 2020;
4. Motzer RL et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2013; 369: 722-731;
5. CEMBE. Avaliação técnico-científica sobre o valor terapêutico acrescentado de cabozantinib (Cabometyx®), em associação com nivolumab, no tratamento de primeira linha de adultos com carcinoma de células renais, 10 dezembro 2021.