

# Custo-efetividade e impacto orçamentário da introdução do cabozantinibe no tratamento de carcinoma de células renais avançado no sistema de saúde suplementar no Brasil

*Cost-effectiveness and budgetary impact of introducing cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the supplementary health system in Brazil*

Peter Richard Serafini<sup>1</sup>, Bernardo Salustio Pires<sup>2</sup>, Teresa Lemmer<sup>2</sup>, Ana Paula Bueno<sup>2</sup>, André Nebel de Mello<sup>1</sup>, Stephen Doral Stefani<sup>3</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v12.n1.p39-55

## Palavras-chave:

análise econômica, impacto orçamentário, cabozantinibe, sistema de saúde suplementar, carcinoma de células renais

## Keywords:

economic analysis, budgetary impact, cabozantinib, supplementary health system, renal cell carcinoma

## RESUMO

**Objetivo:** Este trabalho teve por objetivo determinar o custo-efetividade e o impacto orçamentário do cabozantinibe para o sistema de saúde suplementar no Brasil, no tratamento de carcinoma de células renais (RCC) avançado ou metastático, após falha de tratamento com inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), quando comparado ao atual tratamento aprovado: nivolumabe. **Métodos:** Foram utilizados custos referentes ao uso de recursos, tratamento médico, eventos adversos e qualidade de vida, calculados por estado de saúde. Foi considerado o tempo horizonte de 20 anos para análise de custo-efetividade e 5 anos para impacto orçamentário, e foi realizado um cenário alternativo comparando o cabozantinibe ao nivolumabe e axitinibe. **Resultados:** O cabozantinibe apresentou eficácia superior quando comparado ao nivolumabe e ao axitinibe e representa uma redução de custos comparado ao nivolumabe. Em relação aos eventos adversos, o cabozantinibe apresenta redução dos gastos quando comparado ao nivolumabe. **Conclusão:** Esses resultados mostram um potencial de economia ao sistema de saúde suplementar com a adoção do cabozantinibe no tratamento para RCC avançado ou metastático em segunda linha no Brasil.

## ABSTRACT

**Objective:** This study aimed to determine the cost-effectiveness and budgetary impact of cabozantinib for the supplementary health system in Brazil, in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (RCC) after treatment failure with vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor, when compared current approved treatment: nivolumab. **Methods:** Costs related to the use of resources, medical treatment, adverse events and quality of life were used, calculated by health status. The horizon time of 20 years was considered for cost-effectiveness analysis and 5 years for budgetary impact, and an alternative scenario was carried out comparing cabozantinib to nivolumab and axitinib. **Results:** Cabozantinib showed superior efficacy when compared to nivolumab and axitinib and represents a cost reduction compared to nivolumab. In relation to adverse events, cabozantinib shows a reduction in costs when compared to nivolumab. **Conclusion:** These results show a potential savings for the supplementary health system with the adoption of cabozantinib in the treatment for advanced or metastatic second-line RCC in Brazil

Recebido em: 04/03/2020. Aprovado para publicação em: 06/04/2020.

1. Ipsen Brasil, São Paulo, SP, Brasil.
2. Kantar – Health Division, São Paulo, SP, Brasil.
3. Grupo Oncoclínicas, São Paulo, SP, Brasil.

**Financiamento:** Este estudo teve suporte financeiro da Beaufour Ipsen Brasil Ltda. para a sua realização.

**Conflito de interesses:** Peter Serafini é funcionário da Beaufour Ipsen Brasil Ltda. Os demais autores declaram não haver conflito de interesses.

**Autor correspondente:** Peter Serafini. Av. Engenheiro Luiz Carlos Berrini, 1.297, Conj. 61, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04571-010. Telefone: +55 (11) 3543-9020. E-mail: peter.serafini@ipsen.com

## Introdução

O carcinoma de células renais (RCC) é o tumor sólido renal mais frequente e corresponde a 90% a 95% dos tumores renais primários malignos, representa de 2% a 3% de todos os cânceres e possui a mais elevada taxa de mortalidade entre os tumores urológicos (Siegel *et al.*, 2018; Powles *et al.*, 2018; Capitanio *et al.*, 2019; IARC, 2018). O RCC responde mal aos tratamentos oncológicos convencionais com quimioterapia e radioterapia. A nefrectomia radical é o padrão terapêutico curativo para tumores limitados ao rim no diagnóstico (45% dos pacientes). Em RCC de pequenas dimensões, a nefrectomia parcial pode ser uma opção. Além disso, 25% dos pacientes já apresentam metástases no diagnóstico, sendo indicado o tratamento sistêmico com imunoterapia ou uso de drogas inibidoras da angiogênese (Powles *et al.*, 2018; Bex *et al.*, 2015; Hoff, 2013).

Cânceres metastáticos de rim respondem pouco aos tratamentos quimioterápicos e à radioterapia. Isso se deve principalmente às características moleculares desses tumores. Trabalhos do Instituto Nacional do Câncer (NCI) norte-americano demonstraram a relação entre o carcinoma de células claras e mutações do gene de Von Hippel-Lindau (VHL). A função alterada do gene VHL resulta na expressão elevada de um fator induzido pela hipóxia (HIF), o qual, por sua vez, leva à síntese aumentada de fatores pró-angiogênicos, como o fator de crescimento associado ao endotélio vascular (VEGF), importante para o crescimento e progressão tumorais (Zhou *et al.*, 2016). Por esse motivo, o tratamento com inibidores de angiogênese é essencial nesse tipo de câncer. O sunitinibe e o sorafenibe são atualmente utilizados como primeira linha (1L) de tratamento; ambos inibem diretamente os receptores VEGFR e PDGFR, bloqueando as ações dessas moléculas sobre eles, e possuem taxas de resposta objetiva > 25% (Hsieh *et al.*, 2017).

Infelizmente o efeito da inibição da angiogênese não é duradouro, pois esses tumores desenvolvem resistência aos medicamentos com o passar do tempo, e as duas principais vias de escape são por meio de alterações nas vias do AXL, do MET e do m-TOR, que levam o câncer a novamente se desenvolver sem depender da via do VEGF (Vaishampayan, 2013).

Atualmente, o cabozantinibe é indicado para tratamentos em 1L e segunda linha (2L) do RCC avançado ou metastático nos Estados Unidos, Canadá e Europa (Abdelaziz & Vaishampayan, 2017; FDA, 2020; (Cabozantinib, 2019) Government of Canada, 2018). No Brasil, o cabozantinibe possui aprovação para o tratamento de RCC avançado em adultos não tratados previamente com risco intermediário ou alto e em adultos após tratamento prévio com inibidor VEGF (Anvisa, 2018).

O estudo da fase II da Alliance A031203 CABOSUN comparou o cabozantinibe e o sunitinibe em 1L em 157 pacientes com RCC de risco intermediário e alto previamente não tratados. Os doentes receberam cabozantinibe ou sunitinibe diariamente (quatro semanas de tratamento seguidas de duas

semanas sem tratamento) até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Houve melhor desempenho do cabozantinibe para a taxa de resposta e a sobrevida livre de progressão [*progression free survival (PFS)*], mas não para a sobrevivência global (Choueiri *et al.*, 2015). Comparado com o sunitinibe, o tratamento com cabozantinibe aumentou significativamente a mediana da PFS (8,2 *versus* 5,6 meses) e foi associado com uma redução de 34% na taxa de progressão ou morte [*hazard ratio (HR)* ajustada: 0,66; intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,46-0,95;  $p = 0,012$ ). A taxa de resposta objetiva foi de 46% (IC de 95%: 34-57) para o cabozantinibe *versus* 18% (IC de 95%: 10-28) para o sunitinibe. Todos os eventos adversos [*adverse events (AEs)*] de grau 3 ou 4 de causalidade foram semelhantes entre o cabozantinibe e o sunitinibe. Devido às limitações das análises estatísticas nesse estudo, as evidências são inferiores às escolhas existentes (Ljungberg *et al.*, 2015).

O cabozantinibe foi investigado num estudo de fase I em doentes resistentes aos inibidores do VEGFR e da proteína-alvo da rapamicina (mTOR), demonstrando respostas objetivas e controle da doença (Choueiri *et al.*, 2015). Com base nesses resultados, um ensaio randomizado de fase III investigou o cabozantinibe *vs.* everolimo em doentes com RCC de células claras que falharam com uma ou mais terapias-alvo do VEGF (METEOR) (Choueiri *et al.*, 2015). O cabozantinibe melhorou a sobrevida livre de doença em comparação com everolimo na doença refratária ao tratamento com VEGF em 42% (HR: 0,58, IC de 95%: 0,45-0,75) (Choueiri *et al.*, 2015). A mediana da PFS para cabozantinibe foi de 7,4 meses (IC de 95%: 5,6-9,1) *vs.* 3,8 meses (IC de 95%: 3,7-5,4) para everolimo ( $p < 0,0001$ ). O estudo recrutou 658 pacientes, embora a PFS tenha sido avaliada nos primeiros 375 pacientes. A mediana da sobrevida global [*overall survival (OS)*] foi de 21,4 meses (IC de 95%: 18,7 para não ser estimável) com cabozantinibe e de 16,5 meses (IC de 95%: 14,7-18,8) com everolimo em RCC resistente ao VEGF ( $p = 0,0003$ ). A HR para óbito foi de 0,66 (IC de 95%: 0,53-0,83;  $p = 0,0003$ ) (Choueiri *et al.*, 2015). AEs de grau 3 ou 4 foram relatados em 74% com cabozantinibe e 65% com everolimo. Os AEs foram gerenciados com reduções de doses, que ocorreram em 60% dos pacientes que receberam cabozantinibe. A descontinuação devido à toxicidade não foi significativamente diferente para as duas drogas. O estudo incluiu 16% dos pacientes com risco de Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) de alto risco (Ljungberg *et al.*, 2015).

Diversos estudos publicados realizaram análises econômicas para o cabozantinibe em outros países e sistemas de saúde (Meng *et al.*, 2018; Lister *et al.*, 2017a; Lister *et al.*, 2017b; Hart & Carlson, 2017; Kim *et al.*, 2018), no entanto somente um estudo econômico comparando cabozantinibe *vs.* nivolumabe foi publicado (Serafini, 2019). Assim, este estudo propõe avaliar a relação de custo-efetividade do cabozantinibe, comparando duas opções de tratamento atualmente disponíveis no sistema de saúde suplementar no Brasil para tratamento de RCC

metastático em 2L. Além disso, o estudo pretende avaliar o impacto econômico da incorporação do cabozantinibe no sistema de saúde suplementar para essa indicação.

## Métodos

### Revisão sistemática de literatura

Foi desenvolvida uma revisão sistemática de literatura (RSL) para analisar a eficácia e a segurança do cabozantinibe. Para definir a pergunta, foi utilizada a estratégia PICOS (do inglês Pergunta, Intervenção, Comparador, Desfecho e Tipo de estudo; Tabela 1).

**Tabela 1.** Tabela PICOS para revisão sistemática da literatura sobre eficácia e segurança do cabozantinibe

<b>P (paciente)</b>	Pacientes adultos diagnosticados com RCC avançado ou metastático (com ou sem outras comorbidades), independentemente da idade, sexo e etnia, e que tenham feito uso prévio de inibidor VEGFR
<b>I (intervenção)</b>	Cabozantinibe (qualquer dose ou regime de tratamento)
<b>C (comparador)</b>	Qualquer outro comparador ativo em qualquer dose ou regime de tratamento, ou estudos contra placebo/sem tratamento ou sem comparador (braço único – <i>single arm</i> )
<b>O (desfechos)</b>	Desfechos relacionados à eficácia do tratamento (por exemplo: taxa de resposta, taxa de controle da doença, sobrevida global, sobrevida livre de progressão ou outros reportados) Desfechos relacionados à segurança e à tolerabilidade (por exemplo: reporte de qualquer tipo de evento adverso e descontinuações de tratamento)
<b>S (tipo de estudo)</b>	Ensaios clínicos (fase II ou III) Revisões sistemáticas (com ou sem metanálise)

A busca incluiu estudos publicados até o dia 25/09/2018 nas seguintes bases de dados: *United States National Library of Medicine* (MEDLINE), *National Institutes of Health Medical Database*, por meio da interface PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL, <http://www.cochranelibrary.com/>) e LILACS (<http://www.lilacs.bvsalud.org>). Adicionalmente, foram também realizadas buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos e literatura cinza (<http://www.clinicaltrials.gov>).

A busca incluiu ensaios clínicos de fases II ou III, RSL (com ou sem metanálise), estudos que avaliassem o cabozantinibe contra qualquer comparador ativo ou placebo/sem tratamento ou estudos sem comparador em pacientes com RCC que utilizaram previamente inibidor VEGF, estudos que reportassem resultados de eficácia ou segurança do cabozantinibe, publicações completas em inglês ou português. Foram excluídos estudos que não contemplassem os critérios de inclusão (*e.g.*, estudos *in vitro*, estudos *in vivo* com animais, ensaios clínicos de fase I, ensaios prospectivos intervencionais não randomizados, revisões narrativas, artigos de opinião), estudos para outras indicações que não o RCC, estudo com uso de cabozantinibe em 1L, resumos ou pôsteres publicados em eventos científicos, estudos publicados em outros idiomas que não inglês ou português. A Tabela 2 apresenta a estratégia de busca utilizada.

### Análise de custo-efetividade

O desenvolvimento da presente análise econômica foi realizado em Microsoft Excel, seguindo a Diretriz para Elaboração de Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias (Diretriz de Avaliação Econômica) do Ministério da Saúde no Brasil, considerando a perspectiva do sistema de saúde suplementar no

**Tabela 2.** Estratégias de busca utilizadas em cada base de dados

Base de dados	Estratégia de busca	N. resultados
MEDLINE (PubMed)	#1 (Cabozantinib[TIAB] OR "XL 184"[TIAB] OR "BMS 907351"[TIAB] OR cabozantinibe[Supplementary Concept]) #2 (((((((((((("renal cell carcinoma"[Title/Abstract]) OR RCC[Title/Abstract]) OR "Grawitz tumor"[Title/Abstract]) OR hypernephroma[Title/Abstract]) OR nephrocarcinoma[Title/Abstract]) OR "nephroid carcinoma"[Title/Abstract]) OR "hypernephroid carcinoma"[Title/Abstract]) OR "Collecting Duct Carcinoma"[Title/Abstract]) OR "renal adenocarcinoma"[Title/Abstract]) OR ((renal[Title/Abstract] AND "cell cancer")[Title/Abstract])) OR ((kidney[Title/Abstract] AND cancer)[Title/Abstract])) OR ((kidney[Title/Abstract] AND carcinoma)[Title/Abstract])) OR "Carcinoma, Renal Cell"[MeSH Terms]) #3 (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) OR "systematic review"[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MH] OR Review[Publication Type] OR "meta-analysis"[TIAB] OR "meta analyses"[TIAB] OR "meta-analyzes"[TIAB] OR "Meta-Analysis as Topic"[MH] OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) #1 and #2 and #3	119
CENTRAL	(CabozantinibeOR "XL 184" OR "BMS 907351"):ti,ab,kw AND ("renal cell carcinoma" OR "Grawitz tumor" OR nephrocarcinoma OR "collecting duct carcinoma" OR "renal cell cancer" OR RCC OR "renal adenocarcinoma" OR hypernephroma):ti,ab,kw	69
Lilacs	(tw:(Cabozantinib) AND (tw:(renal OR kidney)))	148

país (Vianna *et al.*, 2009). A seguir, detalhamos os parâmetros utilizados no desenho da análise.

### Comparador

Segundo a Diretriz Clínica do Sistema de Saúde Pública no Brasil (Ministério da Saúde, 2014), a quimioterapia para RCC deve ser realizada, preferencialmente, com antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) ou inibidores da via de sinalização mTOR (*mechanistic target of rapamycin*; everolimo ou tensiolimo). A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) recomenda o uso de nivolumabe, axitinibe e everolimo para o tratamento em 2L (SBOC, 2017). No entanto, considerando os medicamentos listados no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde do sistema de saúde suplementar de 2018, indicações de bula em 1L e 2L e as recomendações da SBOC, o nivolumabe é a opção disponível no sistema de saúde suplementar para o tratamento em 2L, sendo considerado a melhor opção de comparador para o cenário-base do presente estudo. No processo de atualização do Rol de Procedimentos para 2020, foi submetido também o axitinibe como opção para 2L (ANS, 2020). Assim, foi criado um cenário alternativo utilizando nivolumabe e axitinibe.

### Tipo de análise selecionado

Os estudos clínicos e metanálises identificados na RSL mostraram que o cabozantinibe comparado ao nivolumabe, bem como comparado ao axitinibe, justifica análises econômicas de custo contra desfecho (custo-efetividade e custo-utilidade). Em uma metanálise (Amzal *et al.*, 2017), o cabozantinibe mostrou PFS [*progression free survival* (PFS)] significativamente mais longa quando comparado ao nivolumabe (HR: 0,58; IC de 95%: 0,45-0,74) e também quando comparado ao axitinibe (HR: 0,47; IC de 95%: 0,29-0,76).

Assim, para os comparadores, foi conduzida uma análise de custo-efetividade, utilizando os desfechos de PFS e OS como medidas de efetividade. Adicionalmente, realizou-se também uma análise de custo-utilidade, na qual se ajustaram anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). Essa abordagem é condizente com as análises econômicas já publicadas previamente para o cabozantinibe (Meng *et al.*, 2018; Lister *et al.*, 2017a; Lister *et al.*, 2017b; Hart & Carlson, 2017; Kim *et al.*, 2018) e avaliações de agências de Avaliação de Tecnologias de Saúde internacionais (NICE, 2017a; CADTH, 2017; PBAC, 2017; HAS, 2017).

### Estrutura do modelo

De forma a simular o curso natural da doença, foi selecionado o modelo de Markov, conforme avaliações já realizadas nesta indicação por outras agências (CADTH, 2017; NICE, 2017a; PBAC, 2017; HAS, 2017). O modelo de Markov (Figura 1) considerou três estados de saúde: a) sem progressão, em tratamento em 2L; b) progressão após o tratamento; c) morte. Outros estudos



**Figura 1.** Estrutura do Modelo Markov.

identificados na literatura também utilizam esses três estados de saúde (Kim *et al.*, 2018; Lister *et al.*, 2017a; Lister *et al.*, 2017b; Meng *et al.*, 2018; Hart & Carlson, 2017).

A morte é um estado absorvente e a progressão dos pacientes no modelo é unidirecional, ou seja, assume-se que, após a progressão, os pacientes não regrediram do estado de doença para o estado de progressão sem a doença (NICE, 2017a). Esses estados de saúde são modelados ao longo do tempo a partir das curvas de PFS e OS obtidas a partir das alternativas estudadas. Extrapolação por percentual de mudança entre os pontos das curvas foi usada para estimar as taxas de transição entre os estados de saúde (ver Eficácia).

Por fim, foi considerada também a taxa de descontinuação dos tratamentos comparados após progressão, a partir dos quais os pacientes poderiam progredir para tratamento em terceira linha (3L) ou terapia de suporte. Para a integração dessa mudança de tratamento no modelo, a OS após progressão foi ponderada de acordo com a proporção de pacientes em cada opção de tratamento.

### Horizonte temporal

Para simular adequadamente o curso natural do RCC avançado ou metastático e o provável impacto econômico do cabozantinibe, foi selecionado um tempo horizonte de 20 anos. Análises em RCC realizadas pelo NICE consideram um tempo horizonte de 10 anos, porém outras avaliações econômicas consideram até 30 anos (Meng *et al.*, 2018; Lister *et al.*, 2017a; Lister *et al.*, 2017b; Hart & Carlson, 2017; Kim *et al.*, 2018). Os ciclos considerados têm duração de uma semana, estando de acordo com outros modelos de RCC (Meng *et al.*, 2018; Lister *et al.*, 2017a; Lister *et al.*, 2017b; Hart & Carlson, 2017; Kim *et al.*, 2018). Devido à duração curta dos ciclos, não foi feita correção de meio ciclo (Elbasha & Chhatwal, 2016).

### Taxa de desconto

Uma taxa de desconto de 5% foi atribuída aos custos e resultados de eficácia, de acordo com a Diretriz de Avaliação Econômica. Os custos foram considerados na moeda local (R\$).

### Eficácia

Resultados de PFS e OS do cabozantinibe foram obtidos a partir do ensaio clínico METEOR de fase III (Choueiri *et al.*, 2015),

conforme também realizado em outros estudos econômicos publicados (Meng *et al.*, 2018; Lister *et al.*, 2017a; Lister *et al.*, 2017b; Hart & Carlson, 2017; Kim *et al.*, 2018). Para os pacientes tratados com cabozantinibe, a probabilidade de transição entre estados e, conseqüentemente, o tempo gasto em cada um deles foram obtidos a partir das curvas de Kaplan-Meier mostrando PFS e OS dos dados do estudo METEOR de fase III (Choueiri *et al.*, 2015). A Figura 2 apresenta os pontos de eficácia de PFS e OS utilizados na análise para cabozantinibe.

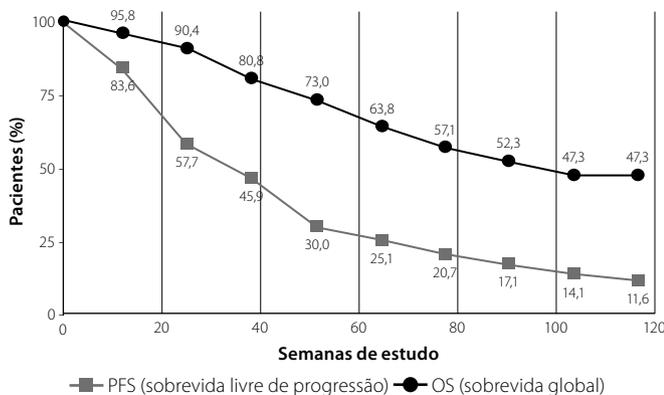
Foi usada a extrapolação por percentual de mudança entre os pontos das curvas, a partir da qual foram estimadas as probabilidades de transição entre estados de saúde e probabilidade da população por estado de saúde por ciclo. Dada a ausência de estudos de comparação direta entre cabozantinibe e nivolumabe, foram usados os HRs obtidos de metanálises em rede que contemplavam estudos envolvendo os tratamentos em 2L com os comparadores (nivolumabe e axitinibe) (Amzal *et al.*, 2017). Os HRs foram extraídos desses estudos na conformação comparador *versus* cabozantinibe (Equação 1), de forma que as probabilidades de PFS e OS de cabozantinibe, quando ajustadas pelos HRs, gerassem dados de PFS e OS dos outros comparadores. As Tabelas 3 e 4 apresentam os valores de HRs reportados em metanálise de rede e utilizados no modelo, respectivamente.

Equação. Inversão de *hazard ratios* (HR):

$$HR_{\text{Cabozantinibe vs. Nivolumabe}} = \frac{1}{HR_{\text{Cabozantinibe vs. Nivolumabe}}}$$

### Qualidade de vida – Utilidades

O tempo de vida para cada estado de saúde foi ajustado à QALY utilizando dados de utilidade (Tabela 5). Esses dados foram aplicados a cada estado de saúde. Os dados de utilidade aplicados ao estado de doença livre de progressão e estado de doença progredido foram obtidos a partir de estudos recentes sobre a relação custo-eficácia de dois inibidores de ti-



**Figura 2.** Curva de sobrevida livre de progressão do cabozantinibe.

**Tabela 3.** *Hazard ratios* reportados em metanálise de rede

Comparação indireta	HR PFS (IC de 95%)	HR OS (IC de 95%)	Fonte
Cabozantinibe vs. Nivolumabe	0,58 (0,45; 0,74)	0,90 (0,69; 1,19)	Amzal <i>et al.</i> , 2017
Cabozantinibe vs. Axitinibe	0,47 (0,29; 0,76)	0,51 (0,18; 1,48)	Amzal <i>et al.</i> , 2017

HR: *hazard ratio*; PFS: sobrevida livre de progressão; OS: sobrevida global; IC: intervalo de confiança

**Tabela 4.** *Hazard ratios* usados na análise econômica

Tratamento vs. cabozantinibe	HR PFS (IC de 95%)	HR OS (IC de 95%)	Fonte
Nivolumabe	1,73 (1,35; 2,21)	1,11 (0,84; 1,46)	Amzal <i>et al.</i> , 2017
Axitinibe	2,13 (1,32; 3,43)	1,96 (0,68; 5,70)	Amzal <i>et al.</i> , 2017

HR: *hazard ratio*; PFS: sobrevida livre de progressão; OS: sobrevida global; IC: intervalo de confiança.

**Tabela 5.** Tempo de vida ajustado à QALY por estado de saúde

	Utilidade	Referência
Sem progressão	0,78	Choueri <i>et al.</i> , 2016
Doença em progressão	0,73	

rosina quinase que usaram os mesmos estados de saúde do presente modelo (Amdahl *et al.*, 2016). Os decréscimos de utilidade específicos para cada AE foram aplicados aos valores de *Health Related Quality of Life* (HRQoL) da linha de base para cada estado, com uma ponderação aplicada de acordo com a frequência de cada AE (Choueiri *et al.*, 2016).

### Eventos adversos

Para cada grupo comparador, foram incluídos os AEs a partir dos estudos clínicos. Assumiu-se que apenas AEs de graus 3 e 4 com frequência  $\geq 1\%$  em um dos grupos de tratamento nivolumabe possuíam frequência e uso de recurso relevante clinicamente. Os dados sobre a frequência de cada AE dos pacientes tratados com cabozantinibe foram obtidos também a partir dos dados do estudo METEOR (Choueiri *et al.*, 2016).

Dada a ausência de dados de frequência de AEs nas metanálises incluídas, foram considerados estudos clínicos pivotais com dados de frequência de AEs. Para o nivolumabe, o estudo CheckMate 025 foi utilizado e os dados de frequência de AEs foram extraídos para análise (Motzer 2015a) (nivolumabe vs. everolimos). Para o axitinibe, o estudo AXIS foi utilizado e os dados de frequência de AEs foram extraídos para análise (Rini *et al.*, 2011). A Tabela 6 apresenta as probabilidades de AEs obtidos para cada comparador.

**Tabela 6.** Probabilidades de eventos adversos obtidos para cada comparador

	<b>Cabozantinibe</b>	<b>Axitinibe</b>	<b>Nivolumabe</b>
Estudo	METEOR	AXIS	CheckMate 025
Hipertensão	0,3%	0,3%	0,3%
Diarreia	2,1%	2,2%	1,5%
Fadiga	1,8%	1,1%	0,5%
Eritrodisestesia palmoplantar	0,0%	0,0%	2,5%
Perda de peso	0,0%	0,0%	0,0%
Proteinúria	0,0%	0,0%	0,0%
Anemia	1,8%	0,0%	1,7%
Hipomagnesemia	1,2%	0,0%	0,5%
Perda de apetite	0,6%	0,8%	0,5%
Estomatite	0,3%	0,0%	0,0%
Dispneia	1,8%	2,0%	1,5%
Aumento de aminotransferases	0,0%	0,0%	1,0%
Dor abdominal	3,0%	0,3%	1,0%
Dor nas costas	1,8%	0,8%	1,7%
Hipertrigliceridemia	0,0%	0,0%	5,2%
Pneumonite	0,0%	0,3%	2,0%
Hiperglicemia	0,0%	0,0%	1,0%

### Microcusteio: uso de recursos

A estimativa de custos foi realizada de forma a aproximar ao máximo possível o custo do tratamento praticado no mundo real. De acordo com a Diretriz de Avaliação Econômica (Viana *et al.*, 2009), o microcusteio seguiu três etapas: a) identificação dos custos relevantes à avaliação; b) mensuração dos recursos usados; c) valoração dos recursos. Foram contemplados os custos diretos de tratamento, compreendendo todos os custos aplicáveis às operadoras de saúde suplementar. Os seguintes recursos foram considerados relevantes à avaliação: medicamentos (incluindo aquisição e custos de administração), procedimentos, exames, materiais, atos médicos e taxas aplicáveis. Onde os dados de uso de recursos não estavam disponíveis na literatura, o uso de recursos utilizados para o manejo da doença em cada estado da doença e recursos para administração de tratamento e para o tratamento de AEs foi estimado por um oncologista ativo praticante no sistema de saúde suplementar e uma enfermeira auditora especialista em sistema suplementar.

Os custos unitários com procedimentos e materiais foram obtidos a partir das tabelas de Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) (AMB, 2016), com dados da SIMPRO, de outubro de 2018 (SIMPRO, 2018). Para o custo com medicamentos, foram utilizados preços máximos de tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), com ICMS de 18%, consultados em abril de 2020 (Anvisa, 2020). Para medicamentos com várias apresentações disponíveis, foi considerada a média de preço da CMED.

### Tratamento em 2L

Para todos os cálculos, a dose e a posologia foram obtidas a partir das bulas dos medicamentos. No caso específico do nivolumabe, a dose média de cada ciclo foi estimada considerando a massa corpórea média de um brasileiro adulto, obtida de fontes do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010). A proporção de homens considerada foi a do estudo METEOR, sendo 77% de indivíduos do sexo masculino (Choucri *et al.*, 2016). Assim, o peso médio ponderado pela proporção de homens/mulheres foi de 71,31 kg. Para o cabozantinibe, não houve necessidade de ajuste de dose por peso, sendo padronizada a dose indicada em bula de 60 mg diariamente. A Tabela 7 apresenta a posologia e o preço por apresentação de todos os tratamentos utilizados na análise (Anvisa, 2019).

**Tabela 7.** Posologia e preço por apresentação

<b>Medicamento</b>	<b>Posologia (mg)</b>	<b>Preço PF 18% por apresentação (R\$)</b>
<b>Cabozantinibe</b>	20,0	15.862,13
	40,0	31.724,27
	60,0	33.772,00
<b>Nivolumabe</b>	40,0	3.363,38
	100,0	8.408,43
<b>Axitinibe</b>	1,0	11.701,60
	5,0	19.494,96
<b>Tensirolimo</b>	25,0	3.510,90

PF: preço de fábrica.

Para os medicamentos com administração por via endovenosa, foram incluídos os custos de aquisição dos fármacos, acrescidos dos custos relativos a punção, infusão e taxas de atendimento médico para administração dos medicamentos por via periférica ou *port-a-cath*. Os materiais para punção e infusão foram estimados a partir das recomendações de bulas. Como taxas médicas, foram incluídas as taxas para o planejamento do primeiro dia de tratamento e dias subsequentes, bem como taxa ambulatorial.

### Tratamento pós-progressão

Assumiu-se que todos os pacientes que ainda não haviam progredido estivessem em tratamento e que os pacientes após a progressão da doença poderiam descontinuar o tratamento, sendo indicados para terapia de suporte ou terapia em 3L.

Para a terapia de suporte, foi considerado apenas o manejo médico-hospitalar da doença. Para terapia em 3L, foi considerado o tratamento com tensirolimo, único tratamento com indicação em bula para RCC avançado (Anvisa, 2020) e aprovação em Rol disponível ainda para uso após 1L com sunitinibe ou pazopanibe e 2L com cabozantinibe ou nivolumabe. O tratamento em 3L foi definido como tensirolimo, devido à ausência de cobertura em Rol de everolimo, axitinibe e sorafenibe e devido ao uso prévio de sunitinibe, pazopanibe, cabozantinibe e nivolumabe em 1L e 2L. Os custos de tratamento com tensirolimo estão resumidos na Tabela 8. Os HRs de sobrevivência para tensirolimo e terapia de suporte em relação ao cabozantinibe estão na Tabela 9.

Foram buscados na literatura estudos de padrão de tratamento, porém não foram identificados estudos que contemplassem esse dado para o sistema de saúde complementar no Brasil. Devido à ausência de dados de vida real sobre porcentagens de pacientes com alteração de tratamento após progressão para 3L ou terapia de suporte, foram consideradas proporções iguais de pacientes progredidos em continuação de tratamento 2L, tratados com 3L e tratados com terapia de

**Tabela 8.** Custo por ciclo de tensirolimo

Categorias	Custo por ciclo (R\$)
Aquisição	3510,9
Administração	1033,885
Taxa de quimioterapia	41,5
Taxa de 1º dia	164,5

**Tabela 9.** Hazard ratio de OS para os tratamentos pós-progressão em relação a cabozantinibe

Tratamento	OS	Referência
Tensirolimo	2,17	Hutson <i>et al.</i> , 2014
Terapia de suporte	2,53	Amzal <i>et al.</i> , 2017

suporte. Dada a incerteza em torno desse dado de distribuição, os dados de custo de tratamento foram variados na análise de sensibilidade de forma a testar o impacto desse parâmetro na robustez do resultado.

### Manejo da doença e tratamento de eventos adversos

As Tabelas 10 e 11 mostram os custos resumidos por estado de saúde e por AEs.

#### Cálculo dos resultados

Os resultados de custo foram calculados por estado de saúde (progressão e pós-progressão), assim como o custo total para cada comparador, no tempo horizonte. Os benefícios em saúde foram medidos em termos de diferença de anos de vida (LY) e diferença de QALY. O resultado determinístico final é apresentado sob a forma de razão de custo-efetividade incremental (RCEI).

**Tabela 10.** Custos resumidos por estado de saúde

Custos de manejo da doença (por ciclo – 7 dias)		
Sem progressão	Unidade aberta	R\$ 69,30
	Pronto-socorro	R\$ 18,33
	Ambulatório	R\$ 368,70
	TOTAL	R\$ 456,33
Progredida	Unidade aberta	R\$ 187,29
	Pronto-socorro	R\$ 49,39
	Ambulatório	R\$ 444,03
	TOTAL	R\$ 680,71

**Tabela 11.** Custos resumidos por evento adverso

Evento adverso	Custo máximo de manejo	Custo médio de manejo
Anemia	R\$ 38.563,51	R\$ 483,99
Aumento de aminotransferases	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Diarreia	R\$ 1.789,35	R\$ 53,68
Dispneia	R\$ 2.771,46	R\$ 70,88
Dor abdominal	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Dor nas costas	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Eritrodisestesia palmoplantar	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Estomatite	R\$ 2.815,00	R\$ 84,45
Fadiga	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Hiperglicemia	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Hipertensão	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Hipertrigliceridemia	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Hipomagnesemia	R\$ 6.279,72	R\$ 155,62
Perda de apetite	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Perda de peso	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Pneumonite	R\$ 37.164,95	R\$ 555,92
Proteinúria	R\$ 0,00	R\$ 0,00

## Análise de sensibilidade

De forma a testar a robustez da análise econômica desenvolvida, foi realizada uma análise de sensibilidade determinística. Na análise, foram consideradas variações de 10% como valores máximos e mínimos a serem testados em relação aos parâmetros variados na análise. A Tabela 12 apresenta os valores mínimos e máximos para cada parâmetro. Por fim, foi realizada uma análise de cenários, considerando o tempo horizonte de 1 ano, 2 anos, 3 anos, 4 anos, 5 anos, 6 anos, 8 anos, 10 anos e 15 anos.

## Análise de impacto orçamentário

### Perspectiva da análise

O modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido para estimar o impacto orçamentário no sistema de saúde suplementar brasileiro com a introdução do cabozantinibe comparado ao cenário atual, utilizando dados de eficácia e custos a partir da análise de custo-efetividade.

### Horizonte temporal

O tempo horizonte estabelecido foi de cinco anos após a introdução da terapia, de acordo com a Diretriz do Ministério da Saúde para Análises de Impacto Orçamentário (Diário Oficial da União, 2018). Considerando-se o ciclo de atualização do Rol, foi escolhido o período de 2021 a 2025 para a análise.

### Cenário e comparadores

O cabozantinibe foi comparado com nivolumabe isoladamente e no cenário alternativo com nivolumabe e axitinibe, segundo os *shares* de mercado. Neste modelo, o cenário proposto simula o gasto do sistema de saúde suplementar com a introdução do cabozantinibe para o tratamento de RCC utilizando valores de *market share* progressivos. Esse cenário foi comparado a outro que representa a prática utilizada atualmente para a doença. Para refletir a realidade de uma possível incorporação, um *market share* progressivo foi incluído com base em projeções de mercado disponíveis. A diferença entre os custos do cenário proposto e o cenário-referência representaram o impacto orçamentário adicional.

### Market share

Um crescimento progressivo de *market share* foi proposto, refletindo cada um dos cinco anos do tempo horizonte, conforme projeção apresentada na Tabela 13. Para o cenário alternativo (nivolumabe e axitinibe), foi estimada a dinâmica de *market share* entre as terapias após a introdução de cabozantinibe, conforme a Tabela 14.

### População de interesse e dinâmicas da doença

Para o cálculo da população elegível, a incidência anual de RCC no país foi obtida na *International Agency for Research on Cancer*, vinculada à Organização Mundial da Saúde (OMS) (Bray *et al.*, 2018, Ferlay *et al.*, 2019). A porcentagem de pacientes com RCC metastático ou avançado no momento do diagnóstico foi estimada com base no estudo de Gupta *et al.* (Gupta *et al.*, 2008).

A taxa de progressão dos pacientes para 2L foi calculada a partir de um estudo clínico com sunitinibe e pazopanibe (Motzer *et al.*, 2013). Para isso, utilizaram-se os resultados de PFS e OS após 12, 24 e 36 meses. As Tabelas 15 e 16 apresentam os resultados de PFS e OS para sunitinibe e pazopanibe.

O tempo de tratamento referiu-se às taxas de progressão e sobrevida em tratamento com cabozantinibe e nivolumabe com base nos estudos METEOR, CheckMate 025 e AXIS, após 52 semanas (Choueiri *et al.*, 2015; Motzer *et al.*, 2015a, Rini *et al.*, 2011). O ponto temporal de 52 semanas (1 ano) foi utilizado para calcular a progressão ou morte anual em tratamento com cabozantinibe. A progressão e morte anuais para nivolumabe e axitinibe foram estimadas com base no HR desses em relação ao cabozantinibe. Para o cálculo de taxas de progressão, foi subtraída a probabilidade de morte da probabilidade de progressão ou morte. A Tabela 17 apresenta as taxas de progressão calculadas para cabozantinibe, nivolumabe e axitinibe.

Com base na projeção populacional anual, incidência anual de RCC, progressão anual para 2L e proporção populacional atendida pela saúde suplementar, foram estimados os novos casos anuais de 2021 a 2025. Considerou-se que pacientes anteriores a 2020 foram colocados em outros regimes terapêuticos, de modo a se obter uma população comparável entre os cenários no período de 2021 a 2025. A Tabela 18 e a Figura 3 apresentam a população elegível estimada por ano.

Para cada tratamento, foram aplicados os novos casos anuais somados à população sobrevivente do ano anterior e posteriormente aplicadas as taxas de progressão e morte de cada tratamento. Os novos casos estimados foram considerados como em tratamento com doença estável. Assim, o modelo reflete os diferentes tempos de tratamento e sobrevida de cabozantinibe, nivolumabe e axitinibe para o cálculo do impacto orçamentário, conforme os gráficos de progressão populacional apresentados na Figura 4.

## Custos

Para o impacto orçamentário, foram considerados os custos de tratamento, administração de medicamentos, AEs, manejo da doença e tratamento dos pacientes progredidos para 3L. Para o custeio do manejo da doença e AE, foi utilizada a projeção anual dos custos utilizados no modelo de custo-efetividade, ou seja, o equivalente a 52 ciclos dos custos utilizados no modelo de custo-efetividade. Os custos levaram em consideração 12 meses contínuos de tratamento, de modo que a adequação com a porcentagem de pacientes em cada condição fosse permitida. A Tabela 19 mostra de forma resumida os custos utilizados na análise de impacto orçamentário.

**Tabela 12.** Análise de sensibilidade determinística – parâmetros

Parâmetros	Valor mínimo	Valor máximo	Parâmetros	Valor mínimo	Valor máximo
Tamanho da coorte	1.000	1.000	Cabozantinibe – custo de administração por ciclo (ciclos 3+) (R\$)	0	0,00
Tempo horizonte	20	20	Cabozantinibe – <i>compliance</i>	100%	100%
Número total de ciclos	1.040,00	1.040,00	Nivolumabe – custo de aquisição por ciclo (ciclos 1 e 2) (R\$)	9.578,01	14.188,44
Idade	50	75	Nivolumabe – custo de aquisição por ciclo (ciclos 3+) (R\$)	9.578,01	14.188,44
Porcentagem de homens	0	717%	Nivolumabe – custo de administração por ciclo (ciclos 1 e 2) (R\$)	487,53	722,20
Taxa de desconto dos custos	5,00%	5,00%	Nivolumabe – custo de administração por ciclo (ciclos 3+) (R\$)	437,49	648,08
Taxa de desconto dos <i>outcomes</i>	5,00%	5,00%	Nivolumabe – <i>compliance</i>	100%	100%
PFS HR: nivo vs. cabo	1,41	2,09	Axitinibe – custo de aquisição por ciclo (ciclos 1 e 2) (R\$)	3.701,10	5.482,65
OS HR: nivo vs. cabo	0,90	1,34	Axitinibe – custo de aquisição por ciclo (ciclos 3+) (R\$)	7.402,21	10.965,30
PFS HR: axi vs. cabo	1,73	2,57	Axitinibe – custo de administração por ciclo (ciclos 1 e 2) (R\$)	0,00	0,00
OS HR: axi vs. cabo	1,59	2,36	Axitinibe – custo de administração por ciclo (ciclos 3+) (R\$)	0,00	0,00
OS HR: tens vs. cabo	1,77	2,62	Axitinibe – <i>compliance</i>	1,00	100%
<i>Hazard ratio</i> – mortalidade cabozantinibe: sem progressão	0,81	1,21	Cabozantinibe – custo total sem progressão	371,29	550,01
<i>Hazard ratio</i> – mortalidade cabozantinibe: doença progredida	0,73	1,08	Cabozantinibe – custo total da doença progredida	553,85	820,45
<i>Hazard ratio</i> – mortalidade nivolumabe: sem progressão	0,81	1,21	Nivolumabe – custo total sem progressão	371,29	550,01
<i>Hazard ratio</i> – mortalidade nivolumabe: doença progredida	0,73	1,08	Nivolumabe – custo total da doença progredida	553,85	820,45
<i>Hazard ratio</i> – persistência cabozantinibe: sem progressão	0,81	1,21	Cabozantinibe – custo total de eventos adversos	10.831,32	16.045,03
<i>Hazard ratio</i> – persistência cabozantinibe: doença progredida	0,81	1,21	Nivolumabe – custo total de eventos adversos	17.829,86	26.412,35
<i>Hazard ratio</i> – persistência nivolumabe: sem progressão	0,81	1,21	Axitinibe – custo total de eventos adversos	3,37	4,98
<i>Hazard ratio</i> – persistência nivolumabe: doença progredida	0,81	1,21	Utilidade: doença sem progressão	84,21	197,53
Cabozantinibe – custo de aquisição por ciclo (ciclos 1 e 2) (R\$)	6.411,59	9.497,84	Utilidade: doença progredida	171,76	370,58
Cabozantinibe – custo de aquisição por ciclo (ciclos 3+) (R\$)	6.411,59	9.497,84	Cabozantinibe – desutilidade total por eventos adversos	18.063,91	60.558,29
Cabozantinibe – custo de administração por ciclo (ciclos 1 e 2) (R\$)	0	0,00	Nivolumabe – desutilidade total por eventos adversos	56.7640,01	84.3205,67

**Tabela 13.** Market share proposto para o cabozantinibe e nivolumabe

Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025
Cabozantinibe	10,7%	32,5%	48,1%	59,6%	59,6%
Nivolumabe	89,3%	67,5%	51,9%	40,4%	40,4%

**Tabela 14.** Market share considerado entre cabozantinibe, nivolumabe e axitinibe no cenário alternativo com comparadores concomitantes

Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025
Cabozantinibe	10,7%	32,5%	48,1%	59,6%	59,6%
Nivolumabe	74,1%	54,7%	41,0%	30,7%	30,3%
Axitinibe	15,2%	12,8%	10,9%	9,7%	10,1%

**Tabela 15.** PFS para sunitinibe e pazopanibe

Sobrevida livre de progressão		
Tempo de tratamento	Sunitinibe	Pazopanibe
12 m	43%	39%
24 m	24%	20%
36 m	14%	15%

**Tabela 16.** OS para sunitinibe e pazopanibe

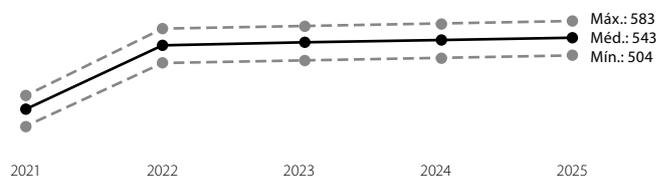
Sobrevida geral		
Tempo de tratamento	Sunitinibe	Pazopanibe
12 m	77%	81%
24 m	58%	59%
36 m	42%	45%

**Tabela 17.** Taxas de progressão calculadas para cabozantinibe, nivolumabe e axitinibe em 52 semanas de tratamento

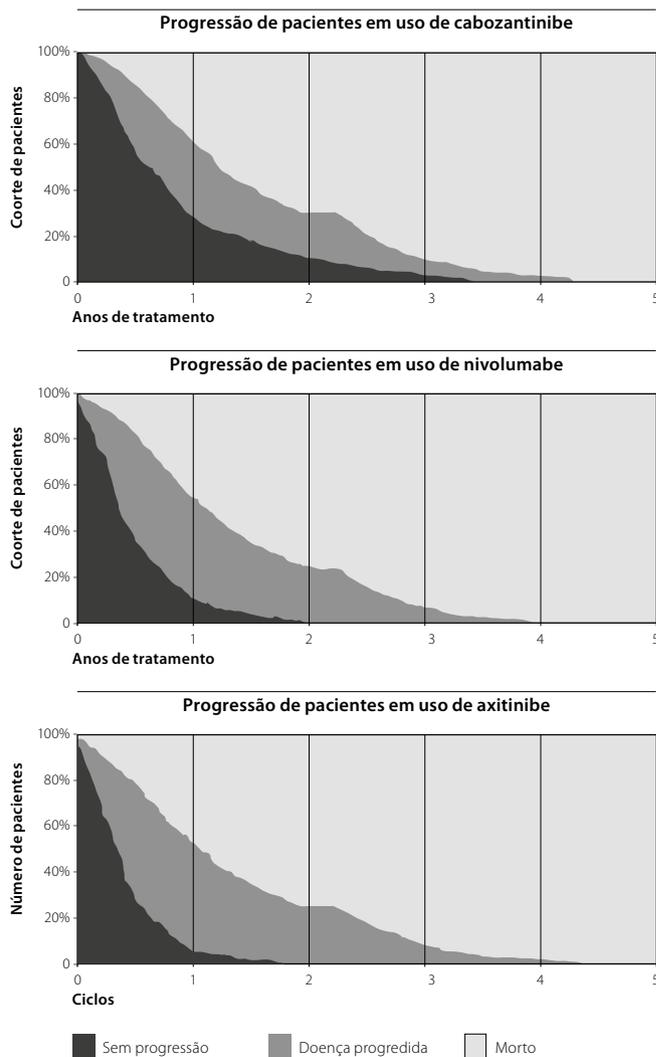
Droga	Morte ou progressão	Morte	Progressão
Cabozantinibe	73,0%	70,0%	3,0%
Nivolumabe	89,6%	73,7%	15,9%
Axitinibe	93,9%	90,6%	3,3%

**Tabela 18.** População elegível a tratamento de segunda linha por ano

Ano	Média
2020	191
2021	376
2022	526
2023	532
2024	538
2025	543



**Figura 3.** Progressão populacional em tratamento com cabozantinibe e nivolumabe (2020 a 2025).



**Figura 4.** Gráficos de progressão populacional entre cabozantinibe e nivolumabe.

**Tabela 19.** Custos anuais de tratamento (aquisição + administração) e eventos adversos

Tratamento	Custos anuais de medicamentos (R\$)	Custos anuais de eventos adversos (R\$)
Cabozantinibe	409.766,93	13,31
Nivolumabe	640.217,13	21,91
Axitinibe	463.980,05	4,14

## Resultados

### Revisão sistemática de literatura

#### Estudos selecionados

Após a remoção de duplicatas, 198 artigos foram identificados pela estratégia de busca. Nove artigos foram incluídos na RSL, dos quais cinco eram revisões sistemáticas e quatro eram publicações do estudo clínico METEOR. O fluxograma PRISMA (Figura 5) ilustra o fluxo da revisão e a Tabela 20 apresenta os estudos incluídos.

Considerando o estudo METEOR, verificou-se que o cabozantinibe apresentou maior tempo de OS e PFS que o everolimo em todas as análises feitas, conforme ilustrado, respectivamente, nas Figuras 6 e 7. Por meio das publicações do estudo METEOR, verificou-se que pacientes com metástase óssea em tratamento com cabozantinibe foram os que obtiveram maior ganho de OS mediana em relação ao everolimo. Do mesmo jeito, pacientes com uso prévio de sunitinibe obtiveram maior ganho de PFS.

Considerando as metanálises identificadas, verificou-se que o cabozantinibe possui risco de progressão ou morte menor que placebo, everolimo e nivolumabe, conforme mostra a Figura 8.

Em três dos estudos econômicos publicados, foram feitas avaliações de custo-efetividade de cabozantinibe versus nivolumabe. Em todas foi estimada maior qualidade de vida e menor custo para pacientes tratados com cabozantinibe.

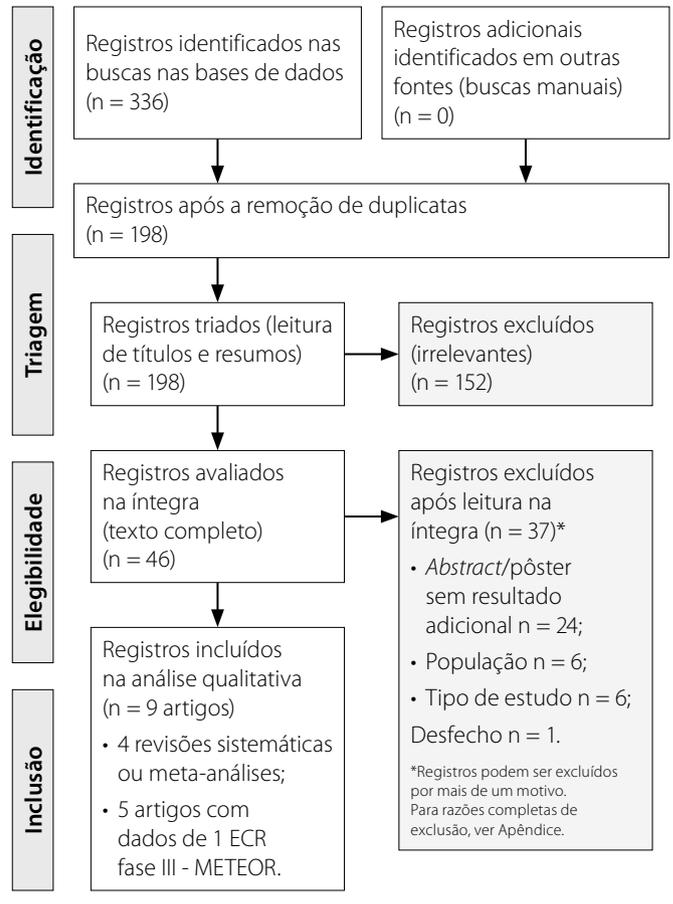
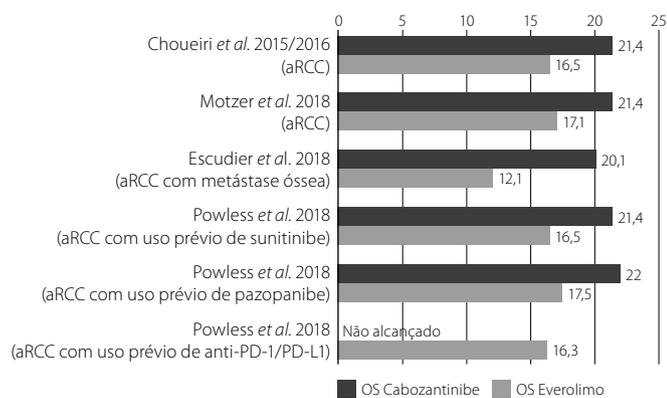


Figura 5. Fluxograma PRISMA de revisão sistemática.

Tabela 20. Estudos incluídos na revisão sistemática de literatura

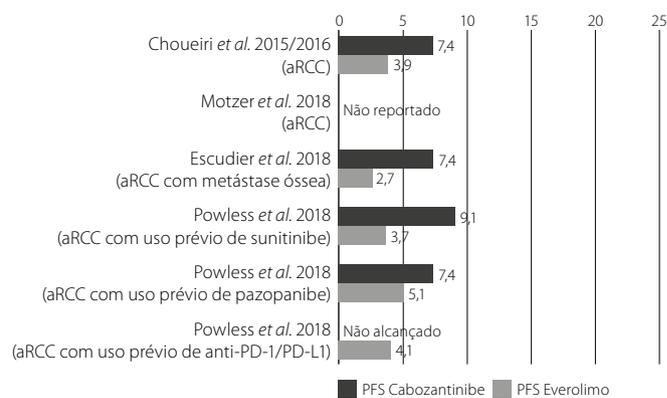
Estudo	Tipo de estudo	Intervenções	Pacientes	Desfechos
Choueiri <i>et al.</i> , 2015	Estudo clínico randomizado	Cabozantinibe, Everolimo	RCC avançado com falha com inibidor VEGF	OS, PFS, ORR
Choueiri <i>et al.</i> , 2016	Estudo clínico randomizado	Cabozantinibe, Everolimo	RCC avançado com falha com inibidor VEGF	OS, PFS, ORR
Motzer <i>et al.</i> , 2018	Estudo clínico randomizado	Cabozantinibe, Everolimo	RCC avançado com falha com inibidor VEGF	OS
Escudier <i>et al.</i> , 2018	Estudo clínico randomizado	Cabozantinibe, Everolimo	RCC avançado com falha com inibidor VEGF e metástase óssea	OS, PFS, ORR
Powles <i>et al.</i> , 2018	Estudo clínico randomizado	Cabozantinibe, Everolimo	RCC avançado com uso prévio de sunitinibe, pazopanibe ou anti-PD-1/PD-L1	OS, PFS, ORR
Amzal <i>et al.</i> , 2017	Revisão sistemática com metanálise em rede bayesiana	Axitinibe, Cabozantinibe, Everolimo, Nivolumabe, Sorafenibe, Placebo	RCC em fase avançada ou metastática que tenham recebido tratamento prévio com inibidor tirosina quinase VEGF	OS, PFS
Edwards <i>et al.</i> , 2018	Revisão sistemática, metanálise em rede tipo MTC bayesiana e avaliação econômica	Axitinibe, Cabozantinibe, Everolimo, Nivolumabe, Sunitinibe, Placebo	RCC em fase avançada ou metastática que tenham recebido tratamento prévio com inibidor tirosina quinase VEGF	OS, PFS, ORR, HRQoL
Hale <i>et al.</i> , 2018	Metanálise em rede bayesiana	Axitinibe, Cabozantinibe, Everolimo, Nivolumabe, Sorafenibe, Placebo	RCC em fase avançada ou metastática	OS, PFS
Wiecek <i>et al.</i> , 2016	Comparação indireta (método de Bucher) e estimativas bayesianas	Cabozantinibe, Everolimo, Nivolumabe	RCC em fase avançada ou metastática que tenham recebido tratamento prévio com inibidor tirosina quinase VEGF	OS

ORR: taxa de resposta global; OS: sobrevida global; PF: sobrevida livre de progressão; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular; HRQoL: qualidade de vida.



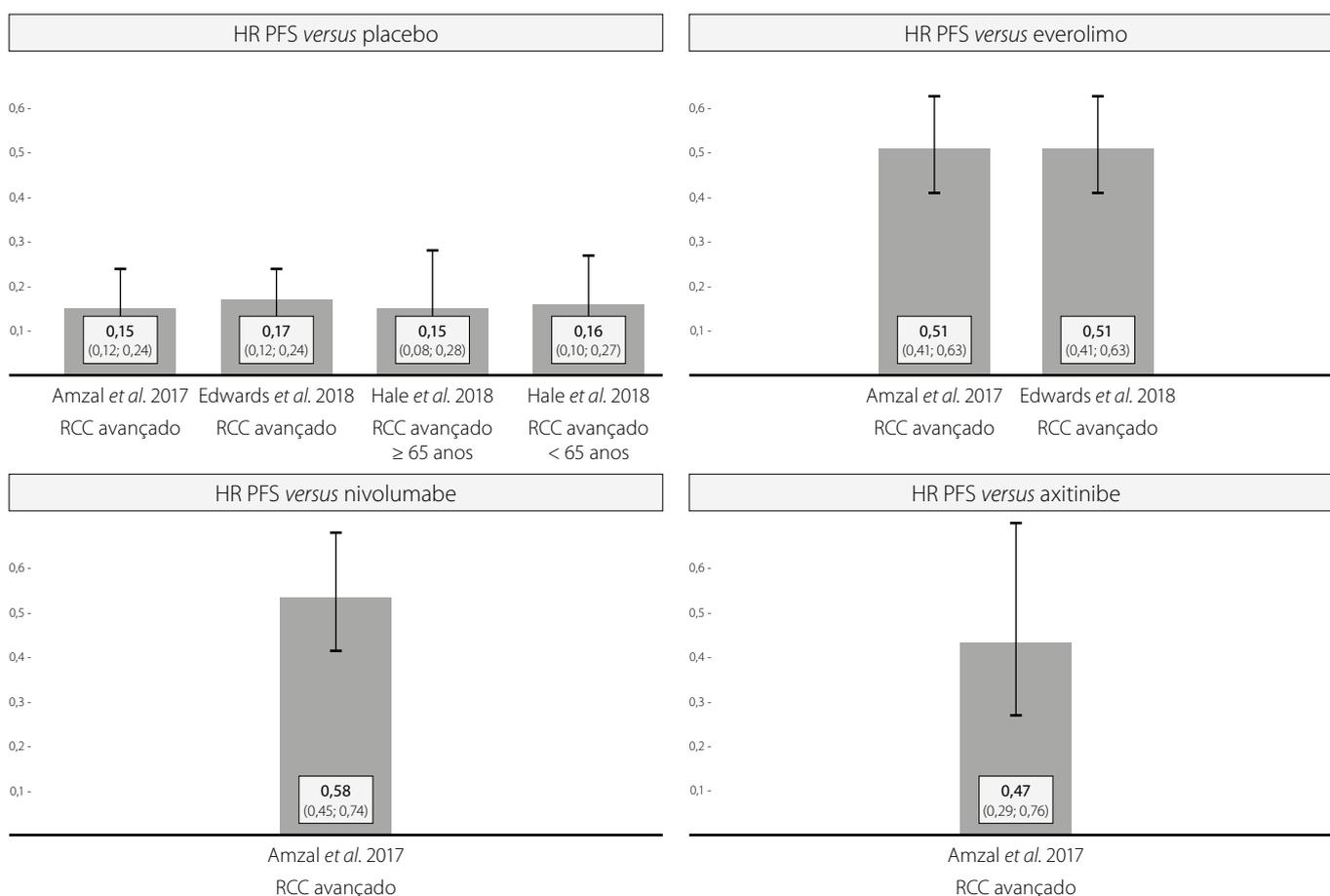
aRCC: *advanced renal cell carcinoma*.

**Figura 6.** Resultados de OS reportados no estudo METEOR.



aRCC: *advanced renal cell carcinoma*.

**Figura 7.** Resultados de PFS reportados no estudo METEOR.



RCC: carcinoma de células renais; HR: *hazard ratio*; PFS: *progression free survival*.

**Figura 8.** Resultados de razão de risco de cabozantinibe versus placebo, everolimo, nivolumabe e axitinibe, segundo metanálises publicadas.

### Análise de custo-efetividade

O custo do tratamento total foi de R\$ 652.651 para o cabozantinibe, de R\$ 752.633 para o nivolumabe e de R\$ 491.415 para o axitinibe. Ao mesmo tempo, os LYs e QALYs foram de 1,706 LYs e 1,284 QALYs, respectivamente, para o cabozantinibe, 1,642 LYs e 1,215 QALYs para o nivolumabe e 1,364 LYs e 1,012 QALYs para o axitinibe. A Tabela 21 resume os resultados das análises.

Por meio do cálculo de custo e eficácia incrementais, o tratamento com cabozantinibe foi considerado “Dominante” em relação ao nivolumabe, por apresentar no tempo horizonte considerado maior QALY total (0,066 QALYs) e menor custo total (economia de R\$ 144.282). Já em relação ao axitinibe, o cabozantinibe foi considerado mais efetivo (com 0,273 QALYs incrementais) e mais custoso (incremento de R\$ 134.236), com

um RCEI de R\$ 492.381/QALY incremental. Os resultados são apresentados na Tabela 22.

Após análise dos custos em cada tratamento, foi verificado que, em relação ao nivolumabe, o tratamento com cabozantinibe levou a um gasto de R\$ 8.280 a mais com manejo de doença estável, a uma economia de R\$ 10.056 com manejo de doença progredida e a uma economia de R\$ 7.506 devido a AEs. Em relação ao axitinibe, o tratamento com cabozantinibe levou a um gasto de R\$ 10.426 a mais com manejo de doença estável, uma economia de R\$ 3.425 com manejo de doença progredida e um gasto de R\$ 9.383 a mais devido a AEs. A Tabela 23 mostra a descrição dos gastos por categoria para cada tratamento.

O ganho de QALYs em pacientes tratados com cabozantinibe em relação a nivolumabe e axitinibe se deu primariamente devido à maior permanência dos pacientes em estado de doença estável. A Tabela 24 mostra a descrição dos QALYs por estado de saúde para cada tratamento.

As análises de sensibilidade empregadas permitiram a análise dos principais parâmetros que influenciaram os resultados de custo-efetividade por meio da variação-padrão (de 10%) deles. O cabozantinibe foi considerado “Dominante” ao nivolumabe em todos os cenários de sensibilidade analisados. O valor de RCEI de cabozantinibe em relação ao axitinibe foi mais afetado pelos parâmetros de custo de aquisição de axitinibe, aderência ao tratamento com cabozantinibe e utilidade da doença estável ou sem progressão. Em todos os cenários de sensibilidade, o cabozantinibe foi mais custoso e mais efetivo que o axitinibe, com RCEI variando entre R\$ 286.119/QALY incremental e R\$ 724.079/QALY incremental. A Figura 9 mostra o gráfico de tornado dos principais parâmetros que afetaram os resultados de RCEI.

**Tabela 21.** Resultados clínicos e econômicos das análises de custo-efetividade

Tratamento	Custo total (R\$)	Anos de vida (LYs)	Anos de vida ajustados à qualidade de vida (QALYs)
Cabozantinibe	625.651	1,706	1,284
Nivolumabe	769.934	1,641	1,218
Axitinibe	491.415	1,364	1,012

LYs: anos de vida; QALYs: anos de vida ajustados à qualidade.

**Tabela 22.** Resultados de custo-efetividade entre as terapias analisadas

Tratamento	Custo incremental vs. Cabozantinibe	QALYs incrementais vs. Cabozantinibe	RCEI vs. Cabozantinibe (R\$/QALY)
Nivolumabe	-144.282	0,066	Dominado
Axitinibe	117.347	0,273	492.381

QALYs: anos de vida ajustados à qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

**Tabela 23.** Gastos por categoria para cada tratamento no tempo horizonte analisado

Categoria	Cabozantinibe	Nivolumabe	Axitinibe
Aquisição e administração de medicamentos	562.323	697.323	444.471
Manejo de doença estável	21.113	12.833	10.687
Manejo de doença progredida	28.903	38.959	32.328
Manejo de eventos adversos	13.312	20.818	3.929
Custo total	625.651	769.934	491.415

**Tabela 24.** QALYs por estado de saúde

Categoria	Cabozantinibe	Nivolumabe	Axitinibe
Doença estável	0,690	0,417	0,347
Doença progredida	0,594	0,801	0,665
Total QALYs	1,284	1,218	1,012

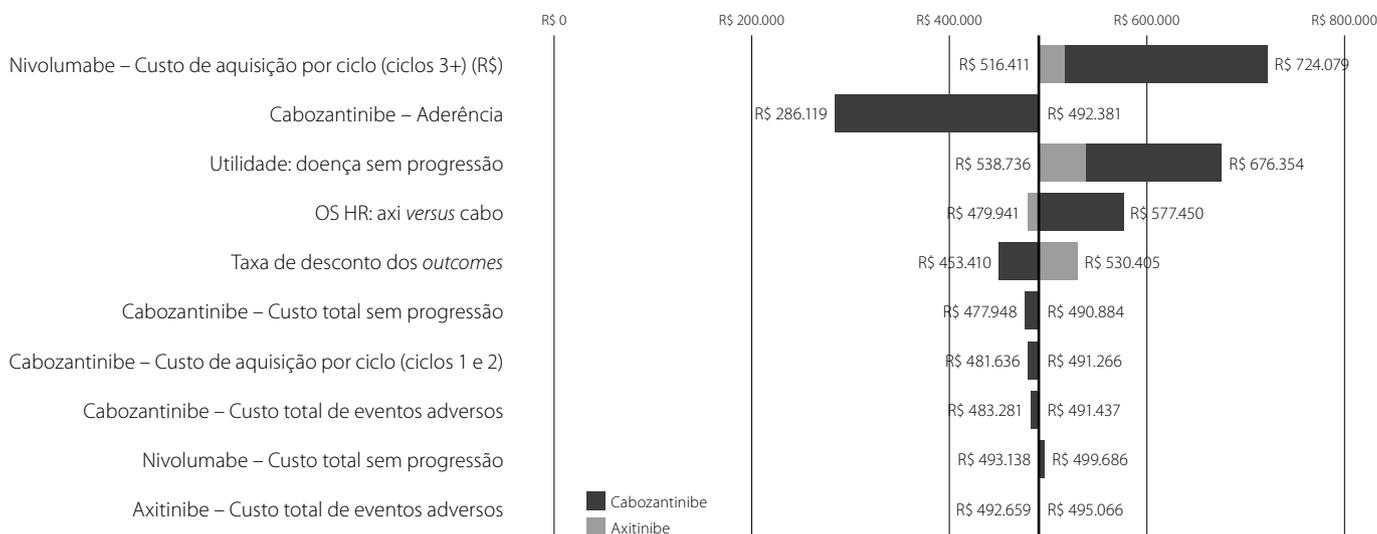
QALYs: anos de vida ajustados à qualidade.

Uma análise de cenários foi empregada para demonstrar a influência do tempo horizonte sobre os resultados do modelo. Na análise de cabozantinibe versus nivolumabe, cenário primário deste estudo, foi verificado que, a partir de um tempo horizonte de seis anos, houve pouca variação nos resultados obtidos, com estabilização dos resultados de efetividade clínica e custos incrementais, conforme Figura 10.

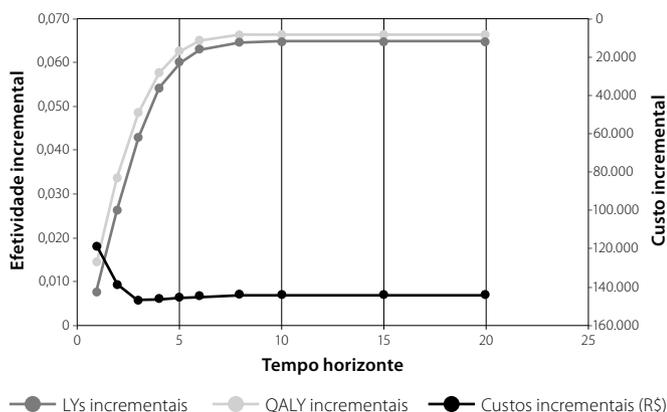
### Análise de impacto orçamentário

O impacto orçamentário estimado com a incorporação do cabozantinibe no sistema de saúde suplementar é de uma redução de R\$ 135.233.064 em cinco anos. O valor anual do impacto variou entre menos R\$ 5.745.089 em 2021 e menos R\$ 38.300.374 em 2024 (Tabela 25). O uso do cabozantinibe representaria uma economia anual média de R\$ 27.046.613 ao sistema de saúde suplementar.

Devido ao uso de taxas de progressão e mortalidade aplicadas à incidência da doença, o crescimento do impacto orçamentário não se deu de forma linear. Foi observada uma diminuição na economia prevista pela incorporação de cabozantinibe em 2025 devido à diferença de PFS e OS entre cabozantinibe e nivolumabe. Pode-se prever que a diferença de PFS e OS leve a uma estabilização do nível de economia orçamentária em um patamar inferior.



**Figura 9.** Gráfico de tornado dos principais parâmetros de sensibilidade na análise de cabozantinibe versus axitinibe.



**Figura 10.** Análise de efetividade e custo incrementais por tempo horizonte da análise custo-efetividade cabozantinibe versus nivolumabe.

**Tabela 25.** Impacto orçamentário estimado com a incorporação do cabozantinibe no sistema de saúde suplementar

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

Também foi verificado um aumento pronunciado na economia prevista para o sistema de saúde suplementar durante o aumento progressivo de *market share* de cabozantinibe. Isso se dá pelo menor custo por paciente de cabozantinibe em relação ao nivolumabe, que, mesmo com o maior tempo médio de tratamento, leva a uma economia por paciente. As Tabelas 26 e 27 mostram, respectivamente, o impacto orçamentário considerando a proporção de pacientes e *market share* sem incorporação do cabozantinibe e com sua incorporação.

**Tabela 26.** Impacto orçamentário em 5 anos sem a incorporação de cabozantinibe

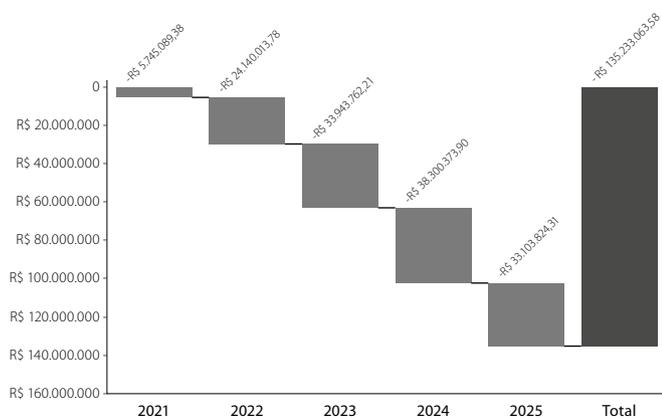
	Cabozantinibe	Nivolumabe (R\$)	Total (R\$)
2021	0	266.321.669	266.321.669
2022	0	423.073.717	423.073.717
2023	0	497.457.095	497.457.095
2024	0	535.387.670	535.387.670
2025	0	555.920.777	555.920.777
			2.278.160.929

**Tabela 27.** Impacto orçamentário em 5 anos com a incorporação de cabozantinibe

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

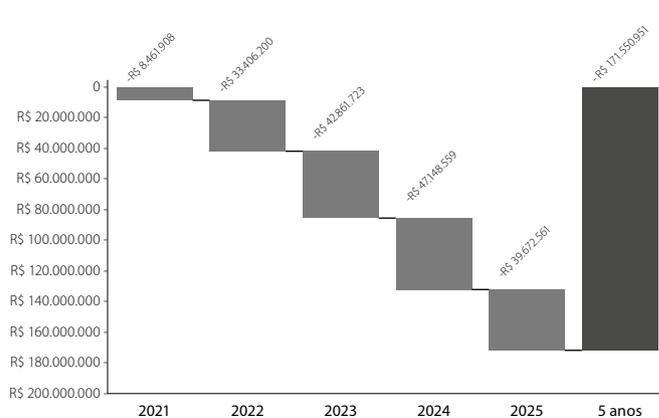
De acordo o cenário proposto com a incorporação do cabozantinibe, existe um valor agregado em termos de custo de medicamento, AEs e custos de administração. A Figura 11 apresenta o impacto orçamentário por ano e cumulativo, e a Figura 12 mostra o impacto nos cenários atual e proposto.

No cenário alternativo, levando em conta o uso concomitante dos comparadores nivolumabe e axitinibe no sistema de saúde, foi estimado, com a incorporação de cabozantinibe, um aumento de R\$ 16.254.903 em cinco anos. O valor anual

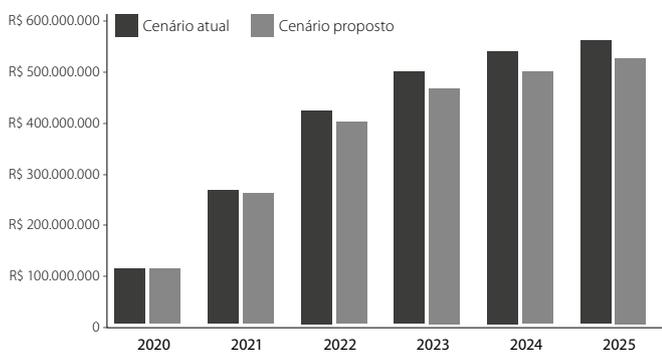


Cinza-claro: impacto orçamentário anual; cinza-escuro: impacto orçamentário cumulativo após cinco anos.

**Figura 11.** Impacto orçamentário por ano e cumulativo.



**Figura 13.** Impacto orçamentário estimado no cenário alternativo com a introdução de cabozantinibe em um cenário de uso de nivolumabe e axitinibe de modo concomitante.



**Figura 12.** Impacto orçamentário dos cenários atual e proposto.

do impacto orçamentário no cenário alternativo variou entre R\$ 1.804.600 em 2021 e R\$ 4.300.249 em 2023, com um impacto anual médio de R\$ 2.709.150, conforme mostra a Figura 13.

## Discussão

Este estudo teve por objetivo fazer uma análise de custo-efetividade e impacto orçamentário decorrentes da introdução do cabozantinibe na prática do sistema de saúde suplementar no Brasil. Os resultados mostram uma significativa redução nos custos do tratamento por paciente, incluindo custos com AEs e qualidade de vida.

O cabozantinibe é um tratamento que apresenta um ganho em PFS e OS para pacientes com RCC avançado ou metastático, após terapia prévia com inibidor de VEGF, quando comparado aos tratamentos em 2L atualmente disponíveis. No entanto, apesar de já aprovado no Brasil, o cabozantinibe ainda não se encontra disponível no sistema de saúde suplementar.

Apesar da ausência de dados de ensaios controlados, randomizados, comparando diretamente cabozantinibe com terapias direcionadas, utilizando como base a comparação indireta de HRs publicados para terapias em 2L (sorafenibe, axitinibe, ni-

volumabe e melhor tratamento de suporte), observa-se que a terapia com cabozantinibe tem efeito superior se comparada a qualquer tratamento aprovado atualmente e que o benefício na PFS e OS excede o de todos os comparadores ativos (Amzal *et al.*, 2017). O cabozantinibe é uma opção de tratamento menos custoso ( $\Delta$ -36,281) e mais eficaz ( $\Delta$ QALY 0,113) em comparação com o nivolumabe em pacientes com RCC avançado que progrediram após tratamento prévio com inibidor de VEGF.

De acordo com o cenário proposto para as análises de custo-efetividade e impacto orçamentário, com a incorporação do cabozantinibe, existe um valor agregado em termos de custo de medicamento, custos de administração, AEs e custos relacionados à qualidade de vida. A inclusão de cabozantinibe na saúde suplementar representaria uma economia de R\$ 135 milhões ao longo de cinco anos, já que o custo anual de tratamento por paciente de cabozantinibe é menor do que o do nivolumabe (R\$ 409.767 *versus* R\$ 552.769). Em relação ao comparador axitinibe, o cabozantinibe apresenta um custo relativamente mais alto, no entanto cabe ressaltar que esse tratamento não se encontra atualmente disponível no Rol de Procedimentos da ANS.

No entanto, o modelo utilizado no presente estudo possui algumas limitações. Primeiro, mencionamos que a premissa de uso de nivolumabe nos pacientes com progressão da doença é feita devido à ausência de aprovação em Rol das alternativas de tratamento, bem como a premissa de progressão para tensirolimo para pacientes com progressão da doença após uso de cabozantinibe ou nivolumabe é feita devido ao uso em linhas anteriores das alternativas de tratamento aprovadas em Rol. Em segundo lugar, o uso de microcusteio para cálculo dos custos de tratamento, administração e manejo dos estados de saúde desconsidera variações de custos entre operadoras de saúde. Ainda, o microcusteio em torno da administração intravenosa, tratamento de AEs e manejo da doença envol-

ve estimativas de especialistas. De forma a obter dados mais robustos para a perspectiva considerada, estudos locais são necessários. Outro ponto importante é que, dada a ausência de dados de distribuição de AEs ao longo do tempo, os custos dos eventos são aplicados no ciclo 1. De forma a obter dados mais robustos, é recomendada a análise a partir de ensaios clínicos controlados e randomizados. Deve-se considerar também que o uso de frequências de AEs derivados de outros estudos clínicos adiciona incerteza ao modelo em relação à capacidade de comparação entre esses valores.

Apesar das limitações presentes no modelo, os resultados demonstram que a introdução do cabozantinibe no sistema de saúde suplementar do Brasil pode representar um ganho para pacientes e operadoras de saúde, pois, além do benefício clínico superior, o cabozantinibe pode reduzir as hospitalizações por ano, incluindo o número de pacientes com internações em unidades de terapia intensiva e manejo por AEs, o que resulta também em menor custo de gerenciamento por pessoa.

## Conclusão

Os resultados da análise de custo-efetividade e impacto orçamentário mostram que a introdução do cabozantinibe para o tratamento de RCC avançado ou metastático em 2L pode trazer uma economia ao sistema de saúde suplementar do Brasil, quando comparado ao custo com o tratamento atualmente praticado, além do benefício clínico, representado pela melhor qualidade de vida, maior tempo de sobrevida e sobrevida livre de progressão.

## Referências bibliográficas

- Abdelaziz A, Vaishampayan U. Cabozantinib for Renal Cell Carcinoma: Current and Future Paradigms. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18(3):18.
- AMB – Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. 2016. Available from: [http://www.cbo.net.br/novo/publicacoes/CBHPM\\_2016.pdf](http://www.cbo.net.br/novo/publicacoes/CBHPM_2016.pdf)
- Am Dahl J, Diaz J, Park J, Nakhaipour HR, Delea TE. Cost-effectiveness of pazopanib compared with sunitinib in metastatic renal cell carcinoma in Canada. *Curr Oncol*. 2016;23(4):e340-54.
- Amzal B, Fu S, Meng J, Lister J, Karcher H. Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: A network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184423.
- ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar. Reuniões Técnicas do Rol. 2020. Available from: <http://www.ans.gov.br/participacao-da-sociedade/atualizacao-do-rol-de-procedimentos/como-participar-da-atualizacao-do-rol/reunioes-tecnicas-do-rol>
- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância. Cabometyx [bula]. 2018. Available from: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp)
- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância. Câmara de Regulação – CMED. 2019. Available from: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA\\_CONFORMIDADE\\_GOV\\_2019-08-01.pdf/23d303d9-ff32-4ce5-a8ec-ce7822f7e27d](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2019-08-01.pdf/23d303d9-ff32-4ce5-a8ec-ce7822f7e27d)
- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância. Consultas. 2020. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351421860201942/?substancia=23678>
- Bex A, Larkin J, Voss M. Challenging the treatment paradigm for advanced renal cell carcinoma: a review of systemic and localized therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015:e239-47.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Cabozantinib for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) who have received prior therapy. 2017. Available from: <https://www.cadth.ca/cabozantinib-advanced-renal-cell-carcinoma-details2017>
- Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2019;75(1):74-84.
- Choueiri T, Escudier B, Powles T, Mainwaring P, Rini B, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1814-23.
- Choueiri T, Escudier B, Powles T, Tannir N, Mainwaring P, Rini B, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):917-27.
- Diário Oficial da União. Resolução RE nº 2.802 de 10 de outubro de 2018. Available from: [http://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/45218778/doi-a-2018-10-15-resolucao-re-n-2-802-de-10-de-outubro-de-2018-45218519](http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/45218778/doi-a-2018-10-15-resolucao-re-n-2-802-de-10-de-outubro-de-2018-45218519)
- Elbasha EH, Chhatwal J. Theoretical foundations and practical applications of within-cycle correction methods. *Med Decis Making*. 2016;36(1):115-31.
- EMA – European Medicines Agency. Cabozantinib. 2019. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/cabometyx-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/cabometyx-epar-medicine-overview_en.pdf)
- FDA – Food and Drug Administration. Prescribing information for Cabometyx. 2020. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/208692s007lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208692s007lbl.pdf)
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-53.
- Government of Canada. Drug Products – Cabozantinib. 2018.
- Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev*. 2008;34(3):193-205.
- Hart L, Carlson J. An economic evaluation of cabozantinib vs. everolimus in the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Value in Health*. 2017.
- HAS – Haute Autorité de Santé. Cabozantinib for adults with advanced renal carcinoma after vascular endothelium growth factor (VEGF) receptor targeted therapy. 2017. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2736733/fr/cabometyx-cabozantinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase2017](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2736733/fr/cabometyx-cabozantinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase2017)
- Hoff P. Tratado de Oncologia. 1st ed. São Paulo: Atheneu; 2013.
- Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17009.
- Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(8):760-7.

- IARC – International Agency for Research on Cancer. New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018. Available from: <https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018>
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2010. Available from: [www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default.shtm)
- Kim S, Han S, Kim H, Suh HS. Cost-effectiveness of cabozantinib for patients with advanced renal cell carcinoma after failure of prior therapy in South Korea. *Value in Health*. 2018;21(Suppl 3):S39.
- Lister J, Vataire A, Amzal B, Dinot J, Meng J, Karcher H, et al. Cost-Effectiveness in England of Cabozantinib for Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma (ARCC) After Failure of Prior Therapy. *Value in Health*. 2017a;20(9):A441.
- Lister J, Vataire A, Amzal B, Dinot J, Meng J, Karcher H, et al. The Comparative Cost-Effectiveness of Cabozantinib, Everolimus and Axitinib in Advanced Renal Cell Carcinoma (ARCC) After Failure of Prior Therapy: Scottish Perspective. *Value in Health*. 2017b;20(9):A440.
- Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol*. 2015;67(5):913-24.
- Meng J, Lister J, Vataire AL, Casciano R, Dinot J. Cost-effectiveness comparison of cabozantinib with everolimus, axitinib, and nivolumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma following the failure of prior therapy in England. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2018;10:243-50.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/23/MINUTA-PT-SAS-DDT-rim-15-12-2014.pdf>
- Motzer R, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015a;13(2):1803-13.
- Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369(8):722-31.
- Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2015b;16(15):1473-82.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence. Cabozantinib for previously treated advanced renal cell carcinoma – Technology appraisal guidance [TA463]. 2017a. Available from: [www.nice.org.uk/guidance](http://www.nice.org.uk/guidance)
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence. Everolimus for advanced renal cell carcinoma after previous treatment – Technology appraisal guidance [TA432]. 2017b. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/ta432](http://www.nice.org.uk/guidance/ta432)
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma – Technology appraisal guidance [TA417]. 2016. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/ta417](http://www.nice.org.uk/guidance/ta417)
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Cabozantinib for patients with Stage IV (unresectable) clear cell variant RCC, whose disease is progressive following first-line treatment with a TKI – Technology appraisal application. 2017. Available from: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-12/files/cabozantinib-psd-12-2017.pdf>
- Powles T, Albiges L, Staehler M, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH, et al. Updated European Association of Urology Guidelines: Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. *Eur Urol*. 2018;73(3):311-5.
- Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9807):1931-9.
- SBOC – Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Recomendações para o Tratamento do Câncer Renal. 2017.
- Serafini P, Stefani S, Nebel de Mello A. Cost Effectiveness of Cabozantinib for Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma After Failure of Prior Therapy in Brazil. *Value in Health*. 2019;22(Suppl 2):S67. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30.
- SIMPRO. Revista SIMPRO Hospitalar. (G. International, Ed.); 2018.
- Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. *Curr Oncol Rep*. 2013;15(2):76-82.
- Vianna C, Caetano R, Ugá M. Diretrizes metodológicas para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
- Zhou L, Liu XD, Sun M, Zhang X, German P, Bai S, et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene*. 2016;35(21):2687-97.