

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Levomalato de Cabozantinibe para tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias (UAT 213)

No dia 23 de setembro de 2026, na 55ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada discussão sobre a proposta de atualização do Rol para *Levomalato de Cabozantinibe para tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias (UAT 213)*.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 9656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022 e o conteúdo integral da reunião está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente Beaufour Ipsen Farmacêutica, seguida de contrapontos por representantes Unimed do Brasil e do Relatório de Análise Crítica pela ANS.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- A Unimed do Brasil posiciona-se preliminarmente contrária a incorporação de cabosantinibe na UAT 179. É uma segunda submissão de tecnologia não aprovada em fevereiro de 2026, sem novidades na parte clínica (eficácia e segurança) mas com novos pressupostos adotados na modelagem econômica híbrida de múltiplas indicações e de AIO que a nosso ver não correspondem à realidade da Saúde Suplementar. Ainda o desconto irrisório proposto pela demandante traz maior complexidade aos modelos sem o ganho pretendido em custo-efetividade, fato bem estabelecido na análise econômica da ANS.
- A Associação Médica Brasileira (AMB) e a Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE) endossam a posição da Sociedade Brasileira de Oncologia

Clínica (SBOC) e são favoráveis à incorporação da UAT 213 - Levomalato de cabozantinibe

- Confederação Nacional da Indústria (CNI): Considerando que: As evidências de superioridade do carbozantinibe, quanto aos desfechos de SLP, SG E TRO, mesmo diante das recomendações GRADE, classificadas pelo demandante como variando de ALTA a BAIXA, a despeito da reclassificação aqui apresentada; Mesmo diante de algumas inadequações importantes observadas na análise econômica. As deficiências na análise econômica e nas evidências podem refletir na análise de impacto orçamentário, trazendo incertezas. Recomenda-se a incorporação do carbozantinibe para indicação aqui proposta, tendo como pontos a serem destacados: tratar se de uma doença rara com importante “lacuna” em opções de tratamento (especialmente por via oral) efetivo e eficaz, com potencial de controle da doença e até mesmo de cura e com incremento orçamentário que pode ser razoavelmente controlado, com acompanhamento ancorado em dados de mundo real (RWD).
- Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FENASAUDE), Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (SINAMGE/ABRAMGE), Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB) e União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) acompanham a Unimed do Brasil
- A Bioered Brasil, Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional (COFFITO), Confederação Nacional do Comércio (CNC) são favoráveis à incorporação da UAT 213 - Levomalato de cabozantinibe
- O Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) endossa a posição da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica SBOC e é favorável à incorporação da UAT 213 - Levomalato de cabozantinibe uma vez que será mais uma alternativa terapêutica.
- A Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO) acompanha o COFEN e a SBOC, é favorável à incorporação.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença



**Eficácia e segurança do cabozantinibe
no tratamento de pacientes adultos
com tumores neuroendócrinos bem
diferenciados, avançados ou
metastáticos, previamente tratados
com duas ou mais terapias**



Os autores declaram ser colaboradores e consultores da Unimed do Brasil



Introdução

- Originadas de células com diferenciação neuroendócrina
- Trato gastrointestinal, pâncreas, pulmão
- Amplo espectro biológico
- Heterogeneidade clínica, histopatológica e molecular
- Não existe uma única estratégia terapêutica para todos os TNEs



Introdução

- Conduta expectante
- Cirurgia
- Terapia dirigida por radionuclídeos
- Análogos da somatostatina
- Terapias alvo (inibidor da via mTOR, ITKs)

Lamarca et al. ENETS 2024 guidance paper for the management of well-differentiated small intestine neuroendocrine tumours. J Neuroendocrinol. 2024;36:e13423

Van Den Heede et al. Surgery for advanced neuroendocrine tumours of the small bowel: recommendations based on a consensus meeting of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). Br J Surg. 2024;111(4):znae082

Taboada et al. Tyrosine kinase inhibitors in patients with neuroendocrine neoplasms: a systematic literature review. Ther Adv Med Oncol. 2024;16:17588359241286751



Introdução

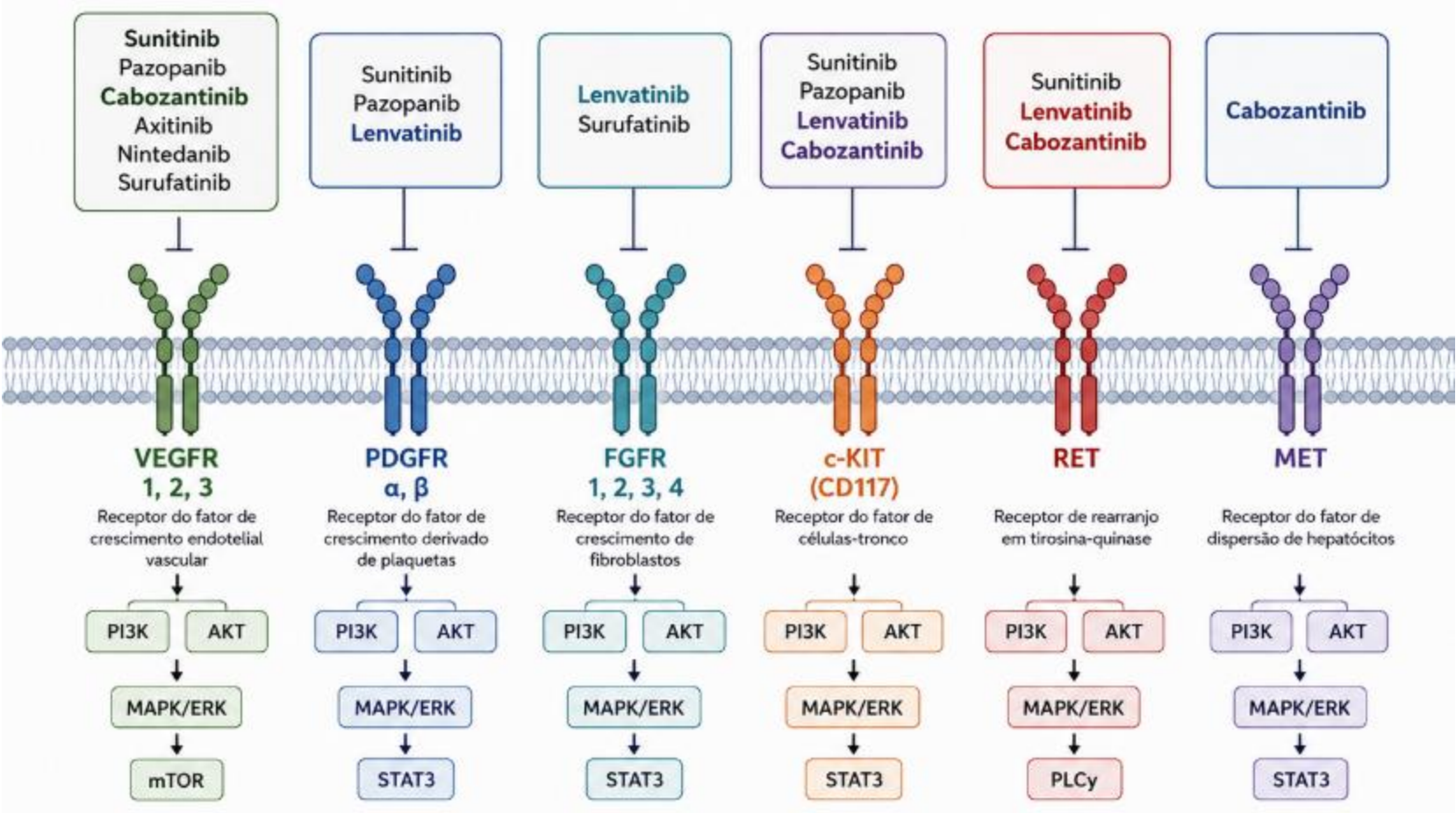


Figura elaborada pelo NATS.UB gerada por IA generativa

Dúvida Clínica

Avaliar a eficácia e segurança do cabozantinibe no tratamento de pacientes adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias



Dúvida Clínica

P (População): Pacientes adultos com diagnóstico de tumores neuroendócrinos bem diferenciados, localmente avançado ou metastático, previamente tratados com duas ou mais terapias.

I (Intervenção): Cabozantinibe.

C (Comparação): -

O (Desfecho): Desfechos: sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta objetiva, eventos adversos.

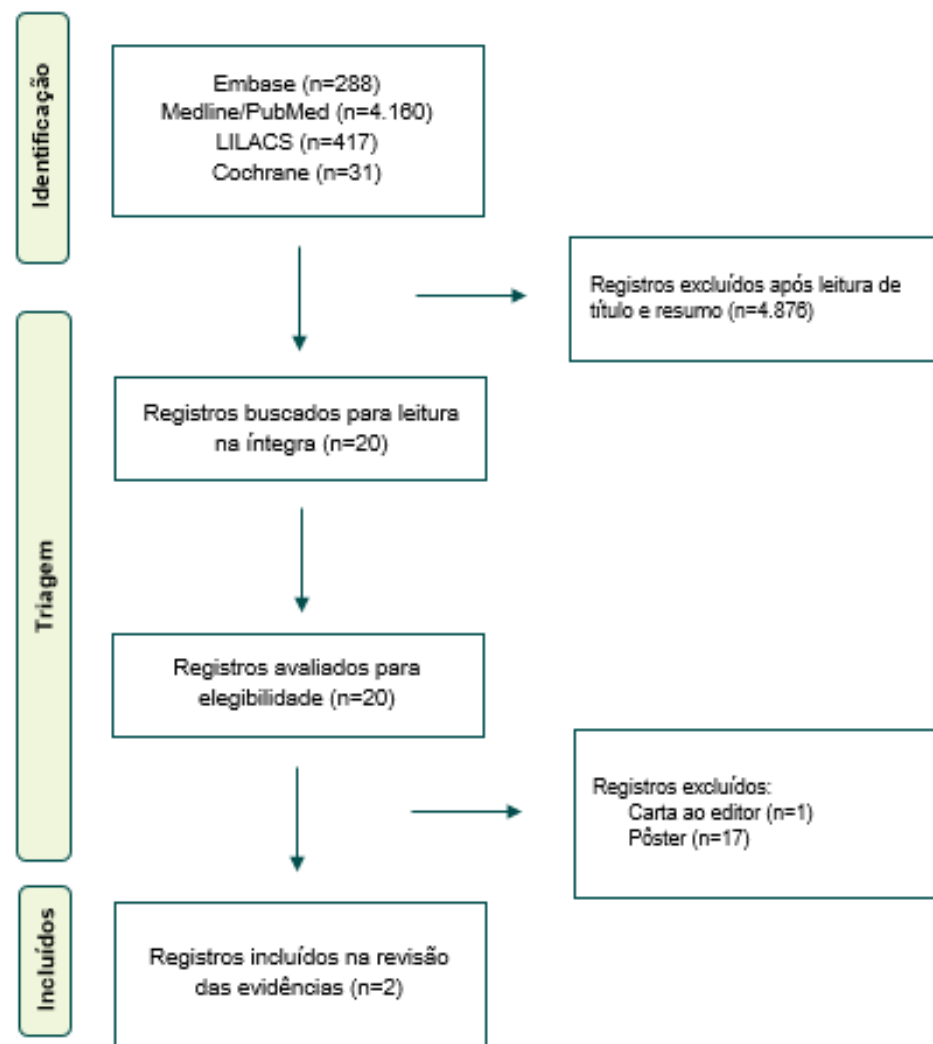


Metodologia

- Bases eletrônicas consultadas
- Descritores e estratégias de busca
- Tipo de estudo
- Sem restrição quanto ao idioma ou data da publicação
- RRA, NNT
- RoB 2.0
- GRADE
- Agosto de 2026



Resultados

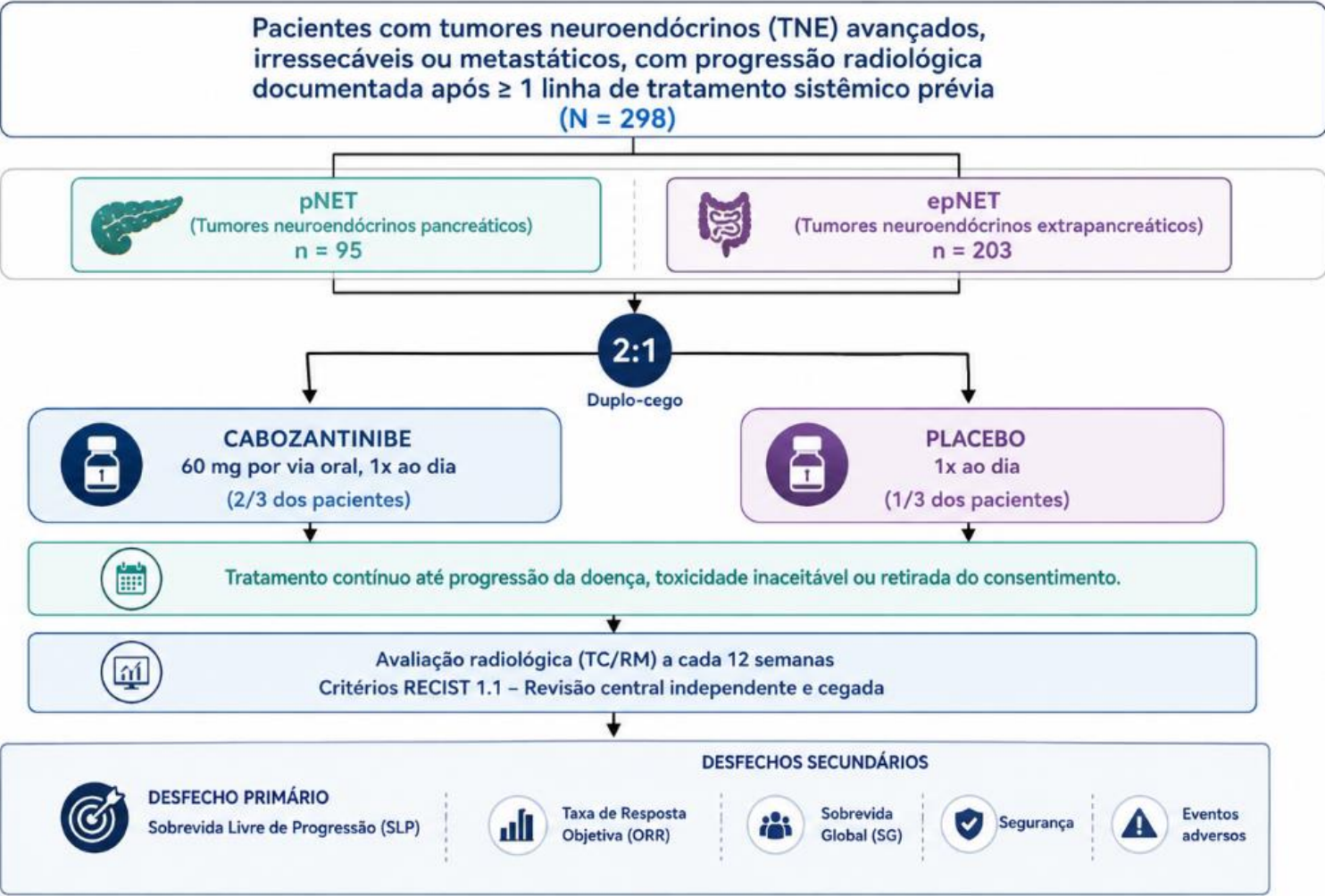


Fluxograma elaborado pelo NATS.UB



Estudo CABINET (NCT03375320)

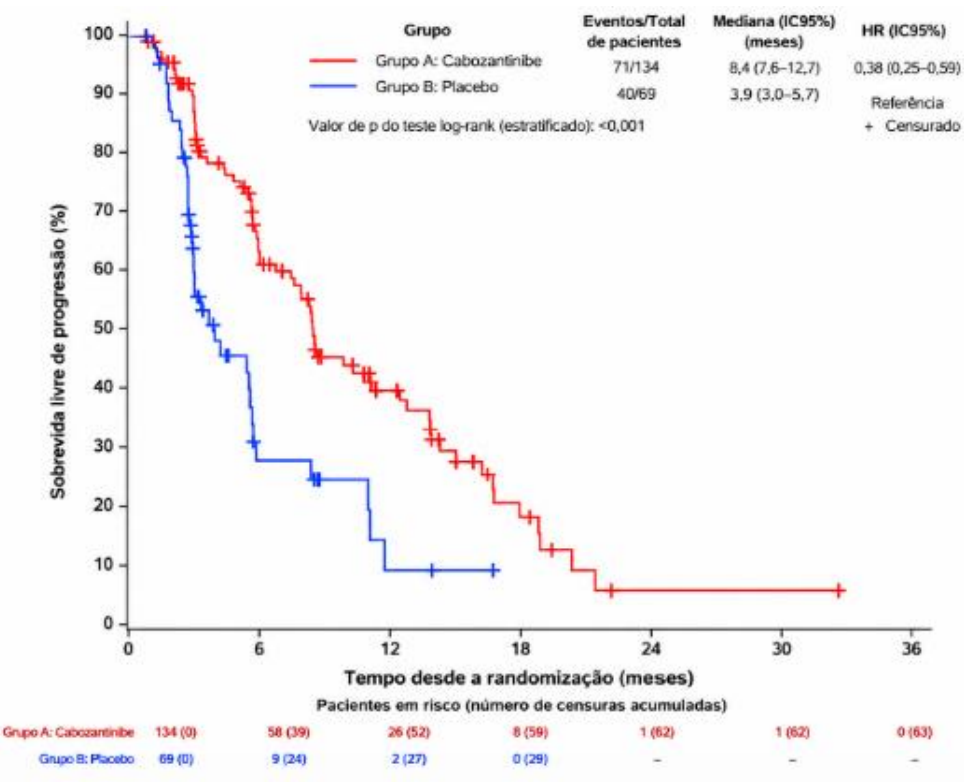
Diagnóstico histológico	• Tumor neuroendócrino bem ou moderadamente diferenciado
Grau tumoral	• G1–G3, incluindo NET G3 bem diferenciado
Extensão da doença	• Localmente avançada, irresssecável ou metastática
Progressão	• Progressão radiológica documentada segundo RECIST 1.1 nos 12 meses anteriores à inclusão
Doença mensurável	• Pelo menos uma lesão mensurável por TC ou RM
Tratamento prévio	• Pelo menos 1 terapia sistêmica aprovada previamente (progressão ou intolerância)
Terapias prévias específicas	• Conforme o sítio tumoral: – pNET: everolimo, sunitinibe ou ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE – epNET: everolimo ou ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE – NET pulmonar: everolimo
Condição clínica	• ECOG 0–2
Análogos da somatostatina	• Uso permitido, desde que em dose estável por ≥ 2 meses



Fluxograma elaborado pelo NATS.UB

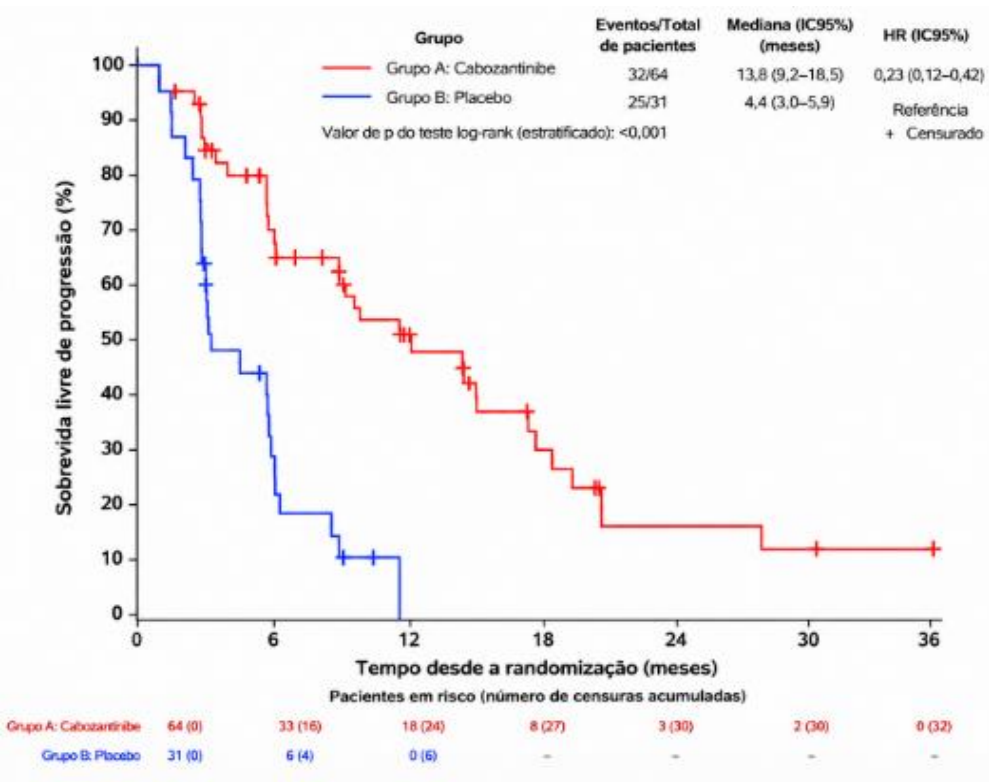
Estudo CABINET: sobrevida livre de progressão

epNET



Adaptado de Chan et al., 2025

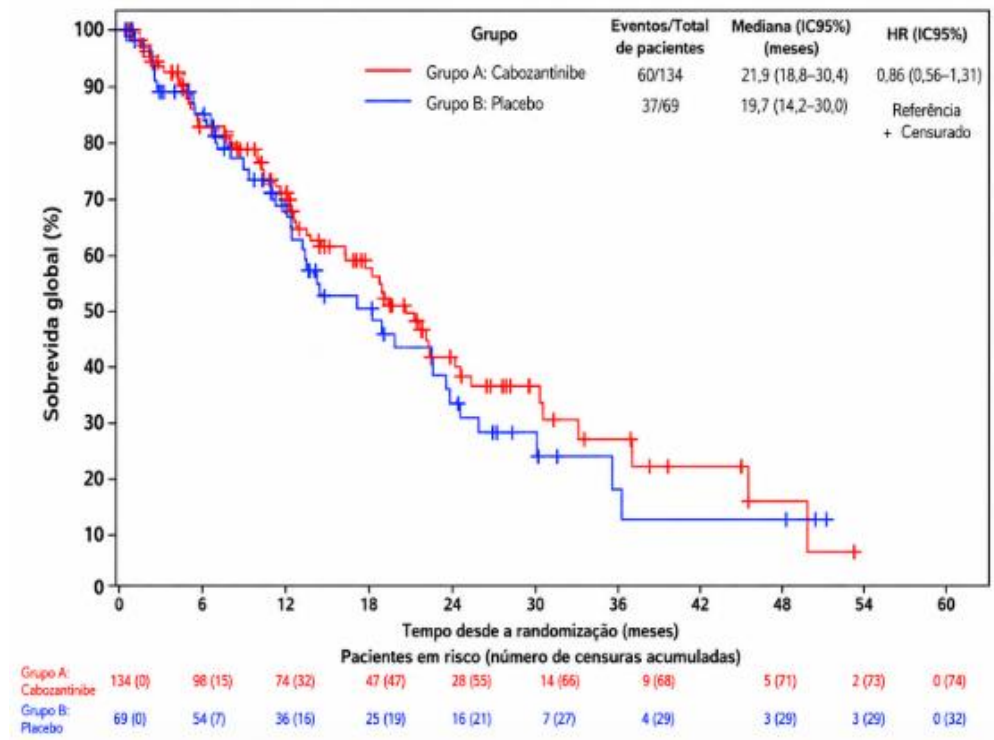
pNET



Adaptado de Chan et al., 2025

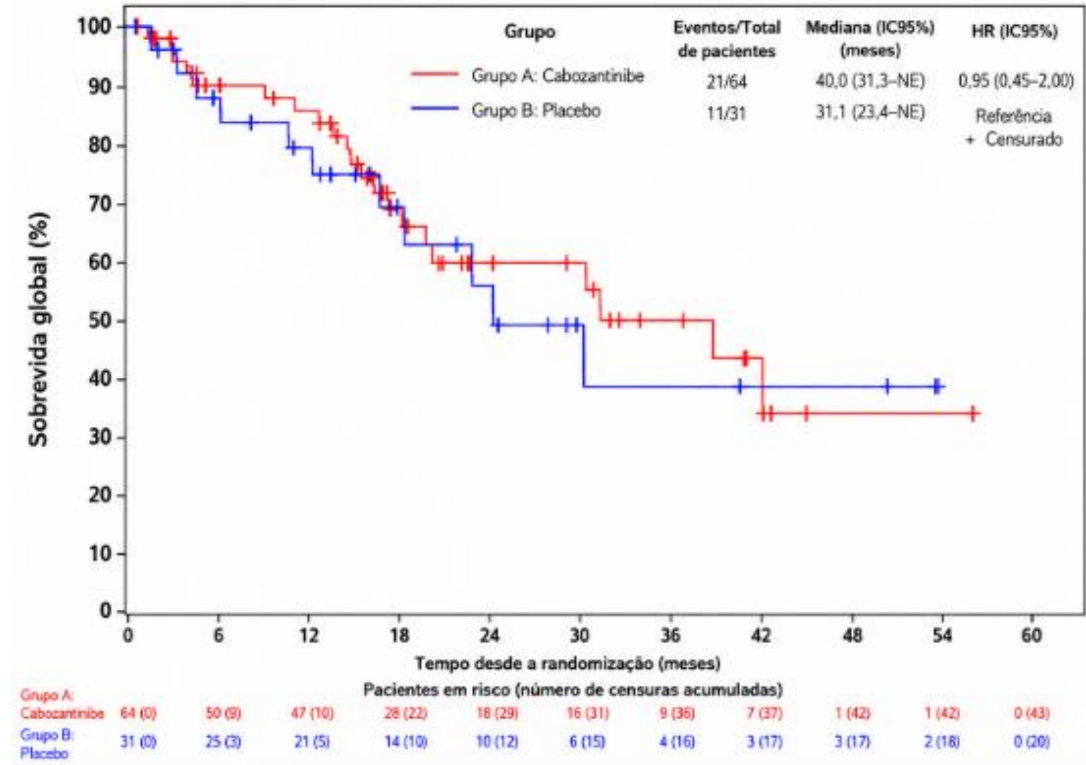
Estudo CABINET: sobrevida global

epNET



Adaptado de Chan et al., 2025

pNET



Adaptado de Chan et al., 2025

Estudo CABINET: resposta tumoral e progressão da doença

Coorte	Desfecho	Cabozantinibe, n	Placebo, n	RRA (IC95%)	NNT (IC95%)
epNET	Resposta parcial	7	0	-0,352 (-0,352 a 0,095)	—
	Doença estável	87	37	-0,107 (-0,249 a 0,036)	—
	Progressão da doença	15	24	0,341 (0,154 a 0,508)	2,9 (1,9 a 6,5)
pNET	Resposta parcial	12	0	-0,373 (-0,373 a -0,052)	2,6 (2,6 a 19,1)
	Doença estável	39	17	-0,050 (-0,264 a 0,150)	—
	Progressão da doença	5	12	0,462 (0,169 a 0,674)	2,1 (1,4 a 5,9)

RRA: redução de risco absoluto.

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

epNET: tumores neuroendócrinos extrapancreáticos.

pNET: tumores neuroendócrinos pancreáticos.

NNT: número necessário para tratar.

—: não aplicável.

Elaboração NATS.UB



Estudo CABINET: eventos adversos ≥3

Coorte	Cabozantinibe	Placebo	RRA (IC95%)	p-valor
epNET	≈ 2/3 dos pacientes	Menor frequência	-31,5% (IC95%: -43,1% a -17,9%)	<0,001
pNET	≈ 2/3 dos pacientes	Menor frequência	-36,5% (IC95%: -51,6% a -15,9%)	<0,001

Elaboração NATS.UB

Estudo CABINET: redução da dose

Coorte	Taxa Cabozantinibe	Taxa Placebo	RRA (IC95%)	p-valor
epNET (tumores neuroendócrinos extrapâncreáticos)	Maior	Menor	-0,500 (IC95%: -0,575 a -0,381)	<0,001
pNET (tumores neuroendócrinos pancreáticos)	Maior	Menor	-0,421 (IC95%: -0,561 a -0,218)	<0,001

Elaboração NATS.UB

Estudo CABINET: descontinuação do tratamento

DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS – ANÁLISE GLOBAL				
Comparação	Taxa Cabozantinibe	Taxa Placebo	RRA (IC95%)	p-valor
Cabozantinibe vs. Placebo	Maior	Menor	-0,201 (IC95%: -0,302 a -0,053)	0,005*

DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS – ANÁLISES POR COORTE				
Coorte	Taxa Cabozantinibe	Taxa Placebo	RRA (IC95%)	p-valor
epNET (tumores neuroendócrinos extrapancreáticos)	Maior	Menor	-0,166 (IC95%: -0,293 a 0,009)	0,066
pNET (tumores neuroendócrinos pancreáticos)	Maior	Menor	-0,365 (IC95%: -0,365 a -0,002)	0,047*

Elaboração NATS.UB

Estudo CABINET: risco de viés

<u>Estudo</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Viés global</u>	
Sobrevida livre de progressão	!	+	-	+	+	-	+ Baixo risco
Sobrevida global	!	+	-	+	+	-	! Algumas preocupações
Taxa de resposta objetiva	!	+	+	+	+	!	- Alto risco
Eventos adversos graves	!	+	+	+	+	!	
Descontinuação devido a eventos	!	+	-	+	+	-	
							D1 Processo de randomização
							D2 Desvios das intervenções pretendidas
							D3 Dados de desfecho ausentes
							D4 Mensuração do desfecho
							D5 Seleção do resultado relatado

Elaboração NATS.UB

Estudo CABINET: certeza da evidência

Cabozantinibe comparado a Placebo para epNET

Certeza da evidência							Sumário de Resultados		
Participantes	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Sumário da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)
							Com Placebo	Com Cabozantinibe	
Sobrevida livre de progressão									
298 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	100 participantes	198 participantes	HR 0.38 (0.25 para 0.59) [Sobrevida livre de progressão]
Sobrevida Global									
298 (298 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixo ^{a,b}	100 participantes	198 participantes	HR 0.86 (0.56 para 1.31) [Sobrevida Global]
Taxa de resposta									
203 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderado ^{a,c}	Taxa de resposta parcial relacionado a cabozantinibe foi 5.2% (7/134); e 0% (0/69) no placebo		
Eventos adversos ≥ grau 3 relacionados ao tratamento									
298 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a	Maior incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento: 62% com cabozantinibe e 27% com placebo		
Taxa de descontinuação do tratamento devido ocorrência de eventos adversos									
199 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Eventos adversos levando à descontinuação do estudo foi 25,8% (34/132) no cabozantinibe e 13,4% (9/67) no placebo		
IC: Intervalo de confiança; HR: Razão de risco Explicações a. Rebaixado um nível devido a risco de viés (dados de desfechos ausentes) b. Intervalo de confiança 95% muito amplo e possibilidade de benefício e dano importante c. Poucos eventos observados (7 respostas no grupo experimental e nenhuma no grupo controle) e/ou tamanho ideal da informação (Optimal Information Size) não alcançado ou relevante. A pequena mudança de poucos eventos alteraria substancialmente o efeito									

Estudo CABINET: certeza da evidência

Cabozantinibe comparado a Placebo para pNET

Certeza da evidência							Sumário de Resultados		
Participantes	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Sumário da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)
							Com Placebo	Com Cabozantinibe	
Progressão livre de progressão									
298 (298 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	100 participantes	198 participantes	HR 0.23 (0.12 para 0.42)
Sobrevida global									
298 (298 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixo ^{a,b}	100 participantes	198 participantes	HR 0.95 (0.45 para 2.00)
Taxa de resposta									
95 (1 ECR)	não grave ^a	não grave	não grave	não grave ^c	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta ^{a,c}	Taxa de resposta parcial relacionado a cabozantinibe foi de 18.8% (12/64) e 0% (0/31) no placebo		
Eventos adversos ≥ grau 3 relacionados ao tratamento									
298 (1 ECR)	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a	Maiores eventos adversos relacionados ao tratamento foi observado no cabozantinibe 65% comparado ao placebo 23%		
Taxa de descontinuação do tratamento devido ocorrência de eventos adversos									
94 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^{a,d}	Eventos adversos levando à descontinuação do estudo foi 15.9% (10/63) no cabozantinibe e 0% (0/31) no placebo		

IC: Intervalo de confiança; HR: Razão de risco

Explicações

a. Rebaixado um nível devido a risco de viés (dados de desfechos ausentes)

b. Intervalo de confiança 95% muito amplo e possibilidade de benefício e dano importante

c. Não rebaixado devido haver benefício absoluto de aproximadamente 19% e limite inferior do IC da taxa de resposta no braço experimental ainda é clinicamente relevante (10%)

d. Intervalo de confiança 95% muito amplo

Discussão

- Benefício sobre a SLP mas não sobre redução tumoral (efeito mais citostático do que citotóxico)
- Ocorrência de eventos adversos
- Descontinuação mais frequente (impacto clínico da toxicidade sobre a continuidade do tratamento)
- O paciente vive melhor?

Cella et al. Cabozantinib in neuroendocrine tumors: tackling drug activity and resistance mechanisms. *Endocr Relat Cancer*. 2023;30(12):e230232

Brufau et al. Metastatic renal cell carcinoma: radiologic findings and assessment of response to targeted antiangiogenic therapy by using multidetector CT. *Radiographics*. 2013;33(6):1691-716

Vitale et al; NIKE Group. Cabozantinib in the Treatment of Neuroendocrine Neoplasms: Insights across Different Tumor Origins. *Neuroendocrinology*. 2025;115(5):460-479

European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. London: European Medicines Agency; 2013. EMA/CHMP/27994/2008



Discussão

-Limitações

- Evidência comparativa disponível baseada em um único ECR
- Placebo como comparador (comparador ideal? - *Proxy for BSC*)
- Dados imaturos sobre SG (baixo poder estatístico e *crossover*)
- Qualidade de vida (análise predominantemente descritiva)
- Heterogeneidade clínica e biológica
- População selecionada (localmente avançada ou metastática, previamente tratados e com progressão documentada)



Discussão

-Evidências complementares e estudos em andamento

- CABONEN (NCT04524208): fase II, pacientes com TNE grau 3 de baixa proliferação
- NCT04412629: fase II, pacientes com TNE alto grau
- CaboLife (NCT07314164): *Real World Data*

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04524208>

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04412629>

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT07314164>



Conclusões

- O cabozantinibe prolongou a SLP em pacientes com TNE avançados, bem diferenciados e previamente tratados, tanto na coorte pNET quanto na epNET
- O efeito foi demonstrado principalmente sobre a progressão da doença, enquanto não foi demonstrado benefício em SG
- O tratamento foi associado a maior frequência de eventos adversos, redução de dose e descontinuação relacionada à toxicidade



Avaliação Econômica

ORIGINAL ARTICLE

Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors

Jennifer A. Chan, M.D., M.P.H., Susan Geyer, Ph.D., Tyler Zemla, M.S., Michael V. Knopp, M.D., Ph.D., Spencer Behr, M.D., Sydney Pulsipher, M.P.H., Fang-Shu Ou, Ph.D., Amylou C. Dueck, Ph.D., Jared Acoba, M.D., Ardaman Shergill, M.D., Edward M. Wolin, M.D., Thorvardur R. Halfdanarson, M.D., Bhavana Konda, M.D., M.P.H., Nikolaos A. Trikalinos, M.D., Bernard Tawfik, M.D., Nitya Raj, M.D., Shagufta Shaheen, M.D., Namrata Vijayvergia, M.D., Arvind Dasari, M.D., Jonathan R. Strosberg, M.D., Elise C. Kohn, M.D., Matthew H. Kulke, M.D., Eileen M. O'Reilly, M.D., and Jeffrey A. Meyerhardt, M.D., M.P.H.

- **Modelo híbrido**
 - **Sobrevida Particionada**
 - **Ciclos de 28 dias**
 - **Horizonte temporal**
- Idade inicial: 64,5 anos
- Ponto de corte: 90 anos



- **Modelo híbrido**

“...permitindo recalcular o preço da tecnologia de interesse incorporando o impacto de um desconto condicional em indicações adicionais...”

Original Article

MDM
Medical Decision Making

Medical Decision Making
1–12

© The Author(s) 2020
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/0272989X19900179
journals.sagepub.com/home/mdm

 SAGE

The Interaction between Price Negotiations and Heterogeneity: Implications for Economic Evaluations

Helen O'Donnell, Laura McCullagh, Michael Barry, and Cathal Walsh



- **Modelo híbrido**

Original Article

MDM
Medical Decision Making

Medical Decision Making
1–12

© The Author(s) 2020

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/0272989X19900179

journals.sagepub.com/home/mdm

 **SAGE**

The Interaction between Price Negotiations and Heterogeneity: Implications for Economic Evaluations

Helen O'Donnell , Laura McCullagh, Michael Barry, and Cathal Walsh

ANÁLISE MULTI-INDICAÇÕES

“...permitindo recalcular o preço da tecnologia de interesse incorporando o impacto de um desconto condicional em indicações adicionais...”

Incorporações anteriores

- **Carcinoma de Células Renais**
- **Carcinoma diferenciado de tireoide**



- Modelo híbrido

Desconto Cumulativo Proposto

Proporção estimada de uso	Forma Farmacêutica	Preço atual	Desconto aplicado	Preço proposto
34%	Cabozantinibe 60mg	R\$ 47.624,13	↓ 7,5%	R\$ 44.065,44
17%	Cabozantinibe 40mg	R\$ 44.736,49	↓,1,5%	R\$ 44.065,44
49%	Cabozantinibe 20mg	R\$ 22.368,24	Sem desconto	R\$ 22.368,24

ORIGINAL ARTICLE

Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat
Advanced Neuroendocrine Tumors

CABINET

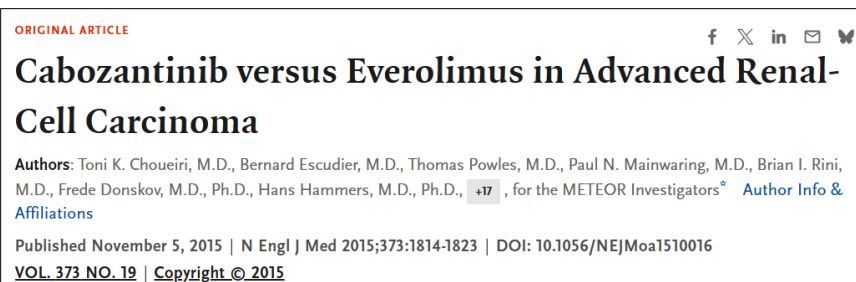
Dose Mediana: 38mg

% Descontinuação: ≈ 60%



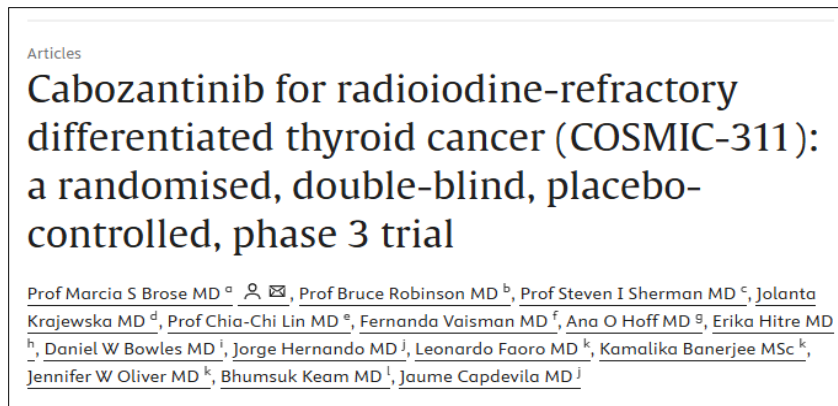
- **Modelo híbrido:** incorporações anteriores

Carcinoma Avançado de Células renais:



Redução de dose: 60%
Mediana de dosagem: 44mg

Carcinoma Avançado de Células renais:



Redução de dose: 53%
Mediana de dosagem: 42mg



- **Modelo híbrido:** Perspectiva da Saúde Suplementar

Sala de Situação ANS – 09/2026

Setor

Assistência Médica

Operadoras

Modalidade da Operadora - Todas

Caderno 2.0

UF - Todas

Resumo					
Beneficiários	Variação no mês	Taxa de cobertura	Operadoras em Atividade	Operadoras Ativas com beneficiários	Planos Ativos
53.156.550	0,14%	26,18%	697	662	23.299

O modelo híbrido não reflete adequadamente a realidade da saúde suplementar, visto as características específicas dos micro-cenários de operadoras e seguradoras de saúde



- **Horizonte Temporal**

- Modelo híbrido
- Sobrevida Particionada
- Ciclos de 28 dias
- **Horizonte temporal**
 - Idade inicial: 64,5 anos (mediana)
 - Ponto de corte: 90 anos

Ponto de atenção:

- **SLP:** 10 a 14 meses
- **SG:** 23 a 24 meses



>90% do horizonte temporal do modelo baseia-se em dados extrapolados

ORIGINAL ARTICLE

Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors

Jennifer A. Chan, M.D., M.P.H., Susan Geyer, Ph.D., Tyler Zemla, M.S., Michael V. Knopp, M.D., Ph.D., Spencer Behr, M.D., Sydney Pulsipher, M.P.H., Fang-Shu Ou, Ph.D., Amylou C. Dueck, Ph.D., Jared Acoba, M.D., Ardaman Shergill, M.D., Edward M. Wolin, M.D., Thorvardur R. Halfdanarson, M.D., Bhavana Konda, M.D., M.P.H., Nikolaos A. Trikalinos, M.D., Bernard Tawfik, M.D., Nitya Raj, M.D., Shagufta Shaheen, M.D., Namrata Vijayvergia, M.D., Arvind Dasari, M.D., Jonathan R. Strosberg, M.D., Elise C. Kohn, M.D., Matthew H. Kulke, M.D., Eileen M. O'Reilly, M.D., and Jeffrey A. Meyerhardt, M.D., M.P.H.



- **Horizonte Temporal:** Extrapolação dos dados

- Modelo híbrido
- Sobrevida Particionada
- Ciclos de 28 dias
- **Horizonte temporal**
 - Idade inicial: 64,5 anos
 - Ponto de corte: 90 anos
 - **SLP:** 10 a 14 meses
 - **SG:** 23 a 24 meses

ORIGINAL ARTICLE

Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors

Jennifer A. Chan, M.D., M.P.H., Susan Geyer, Ph.D., Tyler Zemla, M.S., Michael V. Knopp, M.D., Ph.D., Spencer Behr, M.D., Sydney Pulsipher, M.P.H., Fang-Shu Ou, Ph.D., Amylou C. Dueck, Ph.D., Jared Acoba, M.D., Ardaman Shergill, M.D., Edward M. Wolin, M.D., Thorvardur R. Halfdanarson, M.D., Bhavana Konda, M.D., M.P.H., Nikolaos A. Trikalinos, M.D., Bernard Tawfik, M.D., Nitya Raj, M.D., Shagufta Shaheen, M.D., Namrata Vijayvergia, M.D., Arvind Dasari, M.D., Jonathan R. Strosberg, M.D., Elise C. Kohn, M.D., Matthew H. Kulke, M.D., Eileen M. O'Reilly, M.D., and Jeffrey A. Meyerhardt, M.D., M.P.H.



- **Magnitude do Benefício**

ORIGINAL ARTICLE

Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors

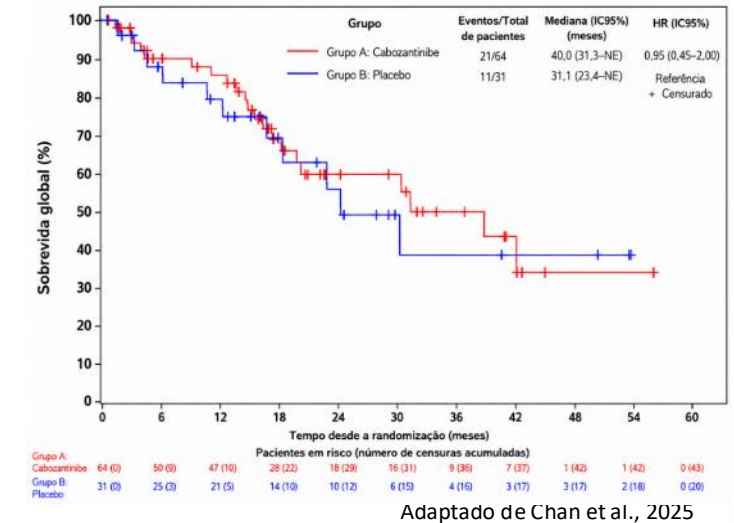
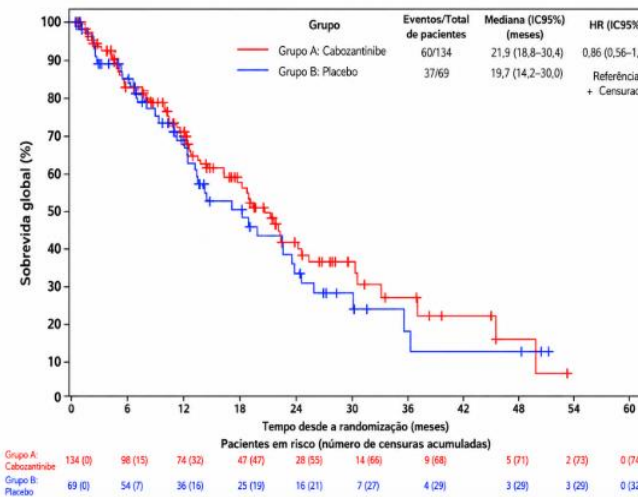
pNET

epNET

Sobrevida Global

epNET: HR (IC 95%) = 0,86 (0,56-1,31)

pNET : HR (IC 95%) = 0,95 (0,45-2,00)



Ausência de benefício: Incerteza sobre a magnitude do benefício a longo prazo



• Construção do QALY

	Cabozatinibe	Cuidados usuais	Incremental	ICER
Custos	R\$ 414.401,32	R\$ 213.078,40	R\$ 201.322,92	
AVAQs	1,832	1,183	0,649	R\$ 310.298 / AVAQ

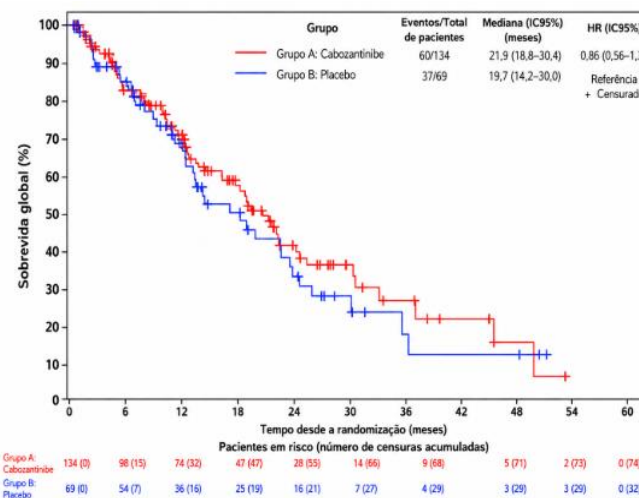
Fonte: Dossiê do Proponente

Sobrevida Global

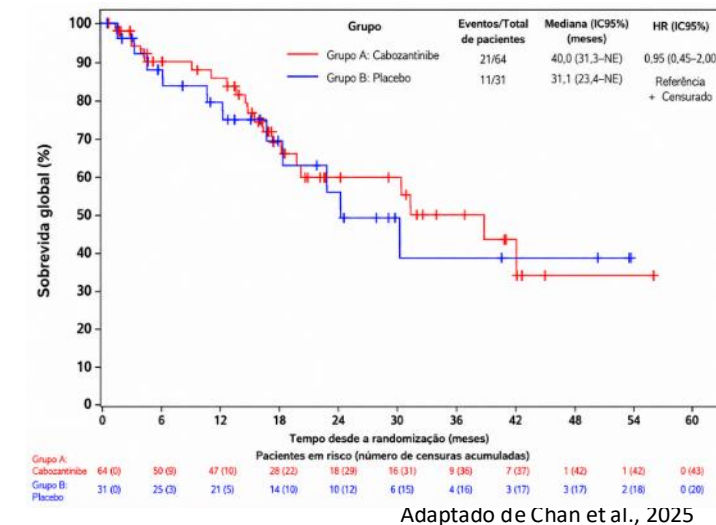
epNET: HR (IC 95%) = 0,86 (0,56-1,31)

pNET : HR (IC 95%) = 0,95 (0,45-2,00)

epNET



pNET

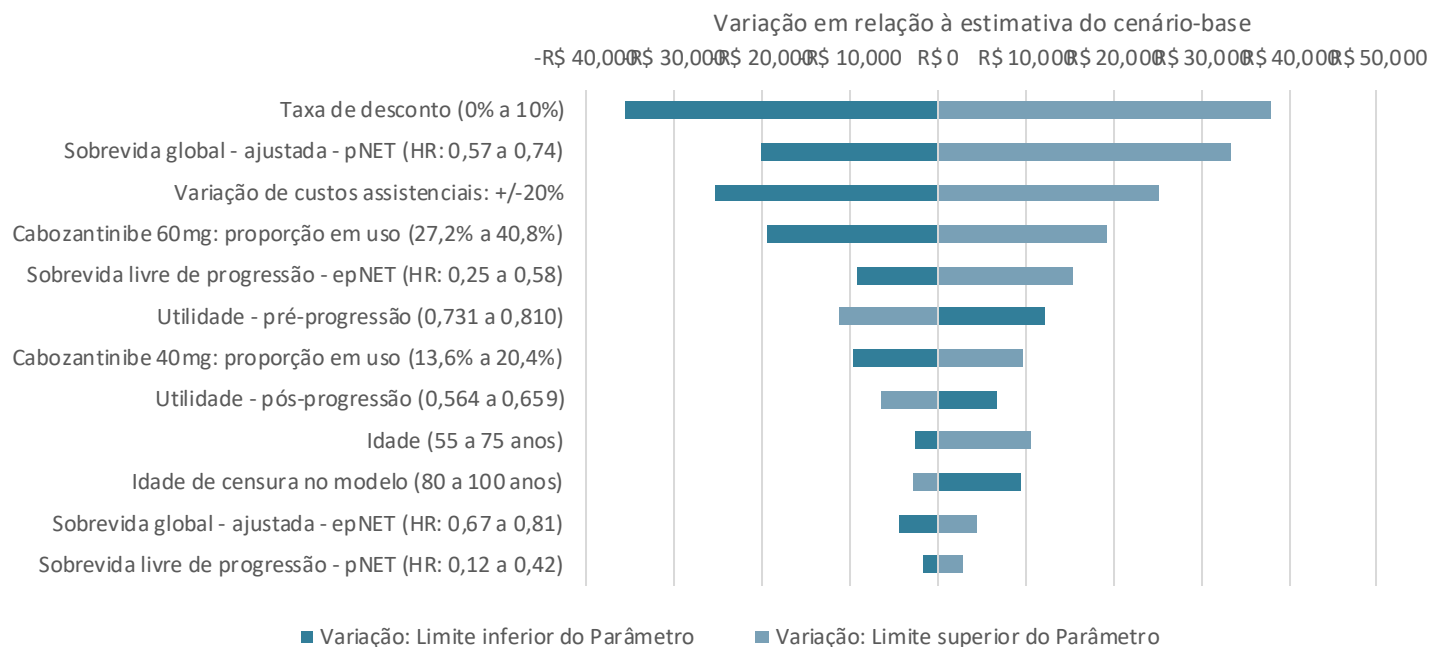


- Ausência de benefício: Incerteza sobre a magnitude do benefício a longo prazo
- Construção do AVAQ: SLP + SG



- **Taxa de Desconto**

Análise de sensibilidade determinística univariada: diagrama de tornado



Fonte: Dossiê do Proponente

- Taxa de desconto: Benefícios projetados no longo prazo – modelo extremamente dependente da extrapolação dos dados

Agências de ATS

Pharmaceutical
Benefits Advisory
Committee (PBAC)

Instituto Nacional de
Excelência em Saúde e
Cuidados (NICE)

Canada's Drug Agency
(CDA)

The Scottish Medicines
Consortium (SMC)

la Haute Autorité de
santé (HAS)

Centre Fédéral d'Expertise
des Soins (KCE)*

Zorginstituut
Nederland (ZIN)

Infarmed

Gemeinsamer
Bundesausschuss (G-BA)

Comissão Nacional de Incorporação de
Tecnologias no Sistema Único de Saúde
(CONITEC)

**2025 - Pharmaceutical Benefits Advisory
Committee (PBAC)**

✓ Recomendação condicionado

**2024-Atual - Instituto Nacional de Excelência
em Saúde e Cuidados (NICE)**

✓ Não recomendação inicial
✓ Pedido de reavaliação em andamento

2025 - Canada's Drug Agency (CDA)

✓ Recomendado com reembolso condicionado

**2026 - The Scottish Medicines Consortium
(SMC)**

✓ Recomendação condicionado

**2026 - Bélgica | Grupo Belga de Oncologia
Digestiva (BGDO)**

✓ Publicação de nota de reembolso



Conclusões

- O modelo híbrido não é adequado para avaliação da custo-efetividade do Cabozantinibe na saúde suplementar. Assumir que as indicações de uso correspondem a homogeneidade da distribuição epidemiológica nas operadoras não reflete a realidade.
- Não há concordância metodológica da aplicação de modelos de múltiplas indicações para avaliação de custo – efetividade; O modelo híbrido não reproduz adequadamente a realidade dos microcenários;
- 90% da magnitude do benefício do Cabozantinibe foi atribuído a extrapolação de dados, o que torna incerta a reflexão dos efeitos a longo prazo;



Posicionamento

- Sugerimos a não incorporação do Cabozantinibe ao ROL de Procedimentos e Eventos em Saúde

nats.ub@unimed.coop.br



Cabozantinibe

Para tumores neuroendócrinos localmente avançados ou metastáticos

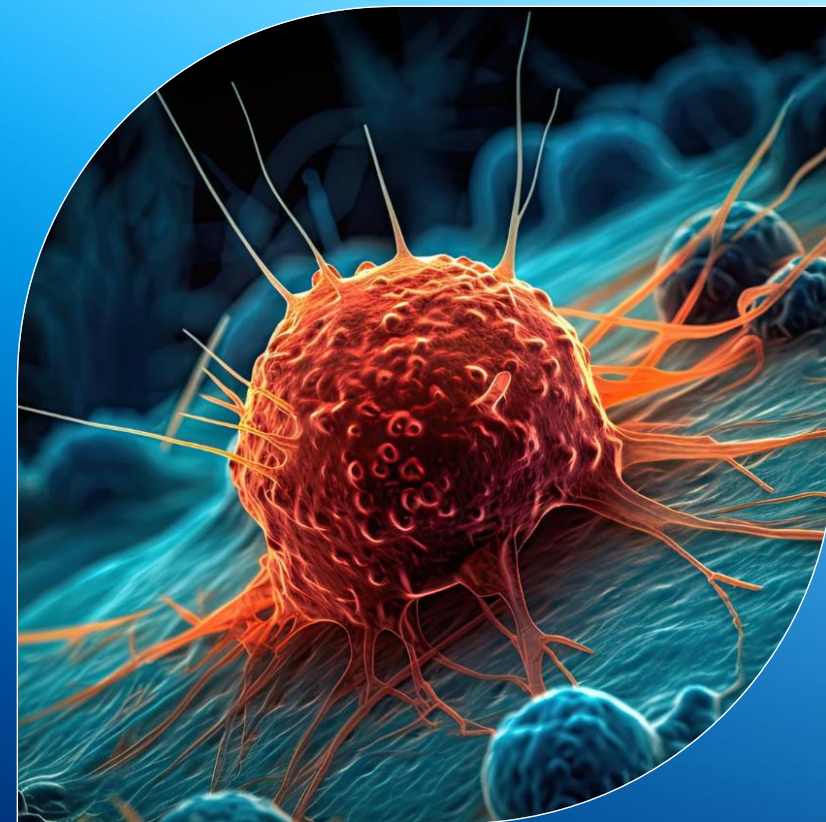
Dra. Brenda Pires Gumz^a

Dra. Celina Borges Migliavaca^b

^a Hospital Sírio Libanês e membro da SBOC, GTG, ASCO e ENETS

^b Inova Medical

23/09/2026



Conflitos de interesse

Brenda Pires Gumz

De acordo com a norma 1.595/00 do Conselho Federal de Medicina e a resolução da Diretoria Colegiada 96/08 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, declaro participações:

- Estudos clínicos: Rayze Bio, Exelixis, Takeda
- Conferencista/palestrante dos Laboratórios: Pfizer, AstraZeneca, MSD, Merck, IPSEN
- Apoio congressos/meetings: MSD, Pfizer, AstraZeneca, Merck, IPSEN, Eli Lilly

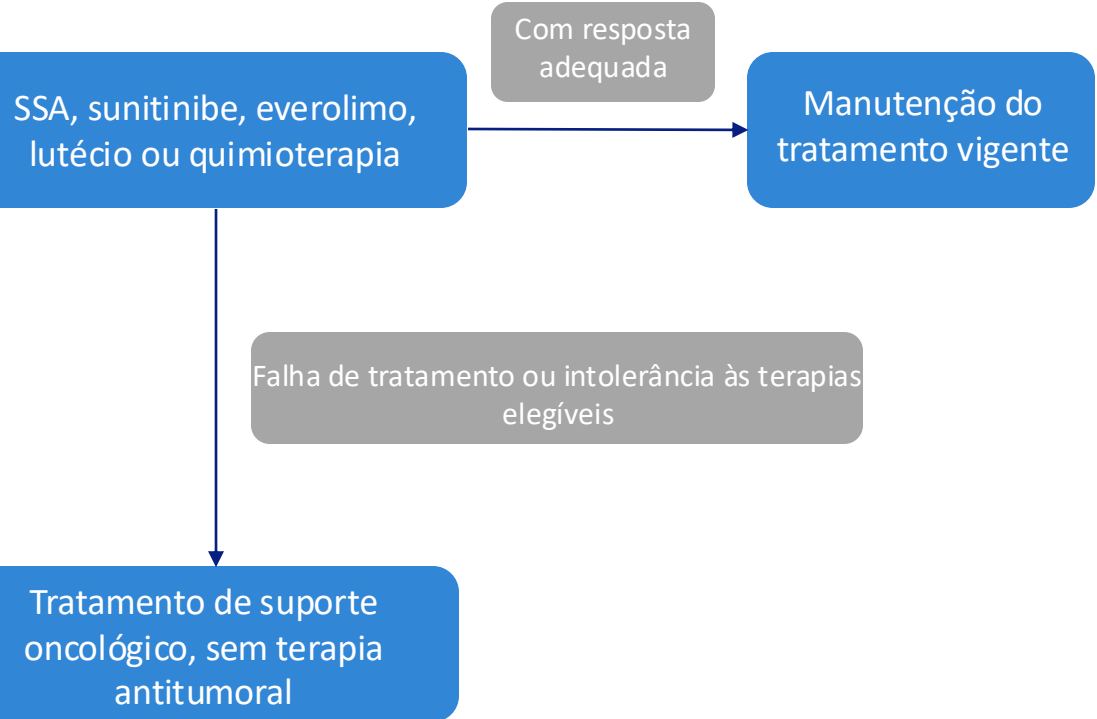
Celina Borges Migliavaca

Sócia-diretora na empresa Inova HTA, que foi contratada na assessoria desta análise e apresentação pela Ipsen Brasil. No último ano, prestou serviços de consultoria em avaliação de tecnologias em saúde e acesso a mercado para as seguintes empresas: Abbott, Adium, AstraZeneca, Bayer, Boehringer, Chiesi, CSL Vifor, Daiichi Sankyo, Gilead, JCR, Ipsen, Knight Therapeutics, Merck Serono, Merck Sharpe Dohme, Novartis, Pfizer, PTC, Recordati, Roche, Sanofi, UCB e Ultragenyx.

Indicação proposta e fluxo terapêutico

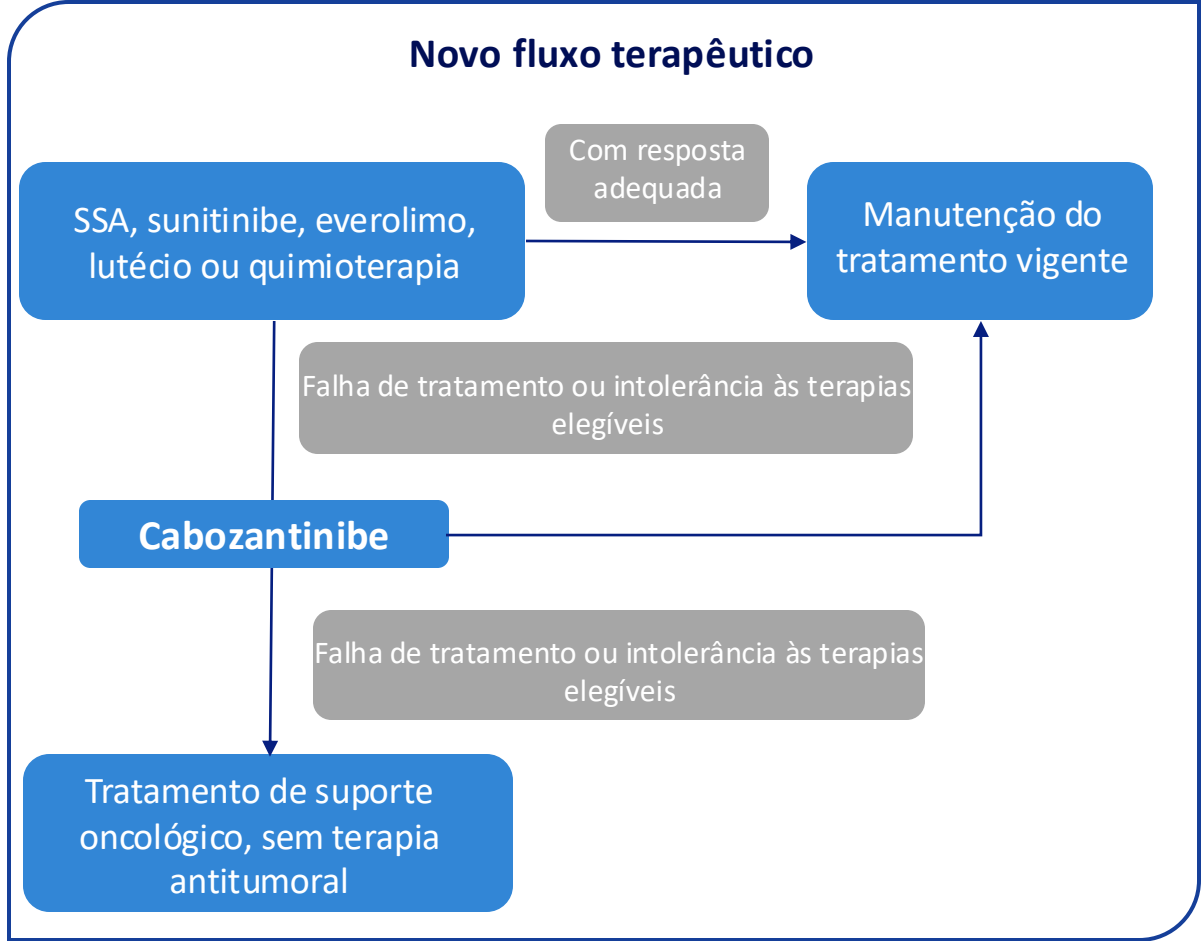
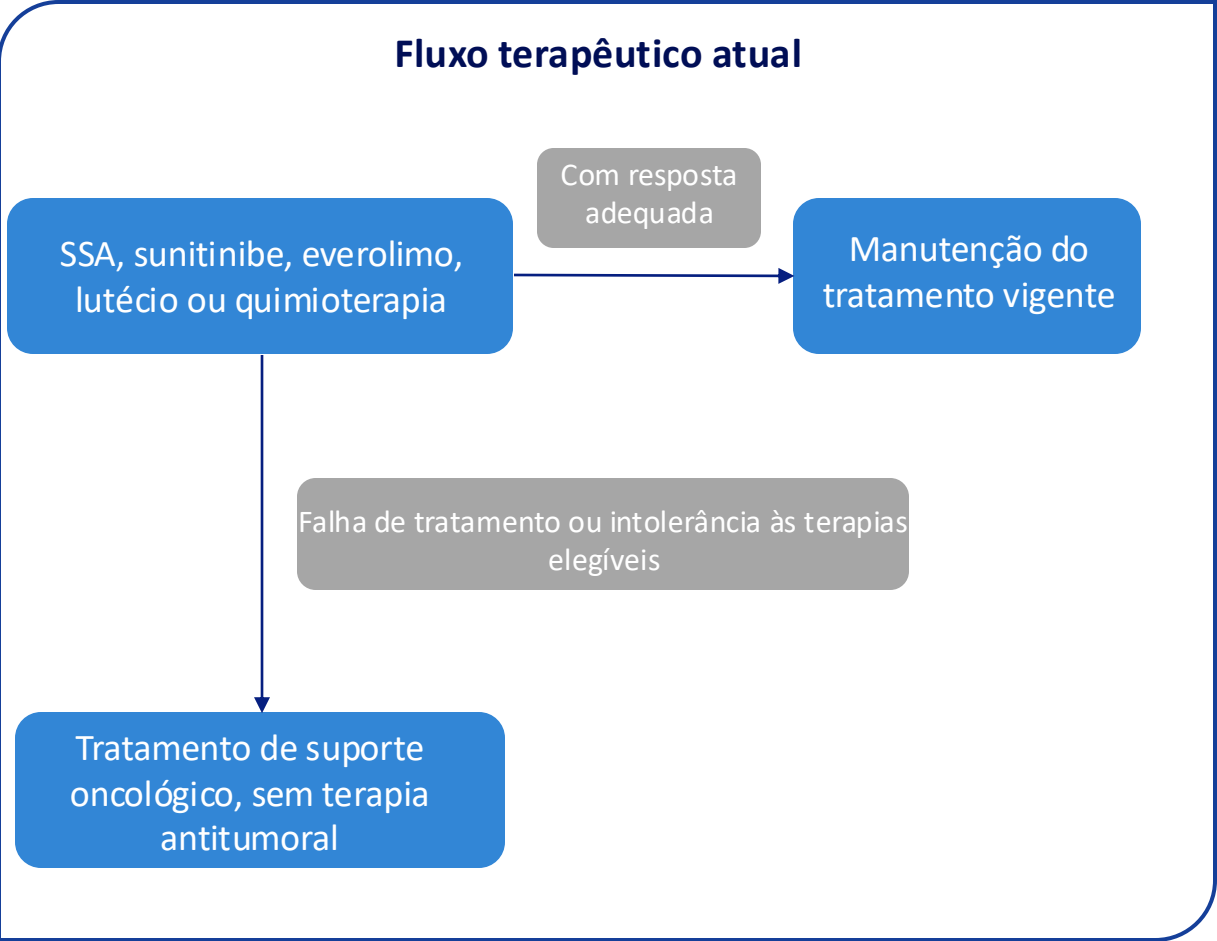
INDICAÇÃO: Pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irresssecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.

Fluxo terapêutico atual



Indicação proposta e fluxo terapêutico

INDICAÇÃO: Pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.



Principais atualizações na submissão do cabozantinibe (Cabometyx®)

- Atualização da revisão sistemática, com identificação de evidências que reforçam o benefício de cabozantinibe em **sobrevida livre de progressão independente do tipo tumoral e status funcional**.
- Recomendação do uso de cabozantinibe nas diretrizes recentes da *European Society of Neuroendocrine Tumors (ENETS)* e **Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)**, com **recomendação forte e alto nível de evidência**, além da atualização e publicação da classificação **Nível 2 no Índice de Priorização SBOC**.
- Incorporações de cabozantinibe por agências internacionais de ATS - **Canadá (CDA-AMC)**, **Austrália (PBAC)**, e **Bélgica (KCE)**.

Principais atualizações na submissão do cabozantinibe (Cabometyx®)

- Atualização da revisão sistemática, com identificação de evidências que reforçam o benefício de cabozantinibe em **sobrevida livre de progressão independente do tipo tumoral e status funcional**.
- Recomendação do uso de cabozantinibe nas diretrizes recentes **da *European Society of Neuroendocrine Tumors (ENETS)* e *Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)***, com **recomendação forte e alto nível de evidência**, além da atualização e publicação da classificação **Nível 2 no Índice de Priorização SBOC**.
- Incorporações de cabozantinibe por agências internacionais de ATS - **Canadá (CDA-AMC)**, **Austrália (PBAC)**, e **Bélgica (KCE)**.
- Nova proposta comercial com desconto de **7,5% (60 mg)** e **1,5% (40 mg)** em relação ao preço CMED (ICMS 18%), válido para todas as indicações já presentes no Rol (carcinoma de células renais e câncer de tireoide).
- Novas avaliações econômicas com **redução de ~54% de RCUI** (R\$ 566.382,95/AVAQ vs R\$ 310.298,43/AVAQ) e **~54% de IO** (R\$ 82.8M vs R\$ 44.9M) em cenário de **múltiplas indicações**, considerando o impacto do desconto ofertado também nas indicações de cabozantinibe já incorporadas ao Rol da ANS.

Somente 1 em cada 4 pacientes de TNE estarão vivos em 5 anos⁷

**Tumores
neuroendócrinos
são RAROS.¹**

A incidência **global** estimada é de 5,86 casos por 100.000 habitantes por ano⁶.

Somente 26,1% dos pacientes no estágio avançado ou metastático estão vivos em 5 anos⁷ (TNE pulmão: 13%⁸).



Tumores neuroendócrinos **gastroenteropancreáticos**:

**MAIS
PREVAENTES**

Tumores neuroendócrinos
GASTROINTESTINAIS

53,2% dos tumores
neuroendócrinos²⁻⁵

Intestino delgado Estômago Esôfago
Apêndice Duodeno Cólon e reto

Tumores neuroendócrinos
PANCREÁTICOS

7,3% dos tumores
neuroendócrinos²⁻⁵

Tumores neuroendócrinos **não-gastroenteropancreáticos**:

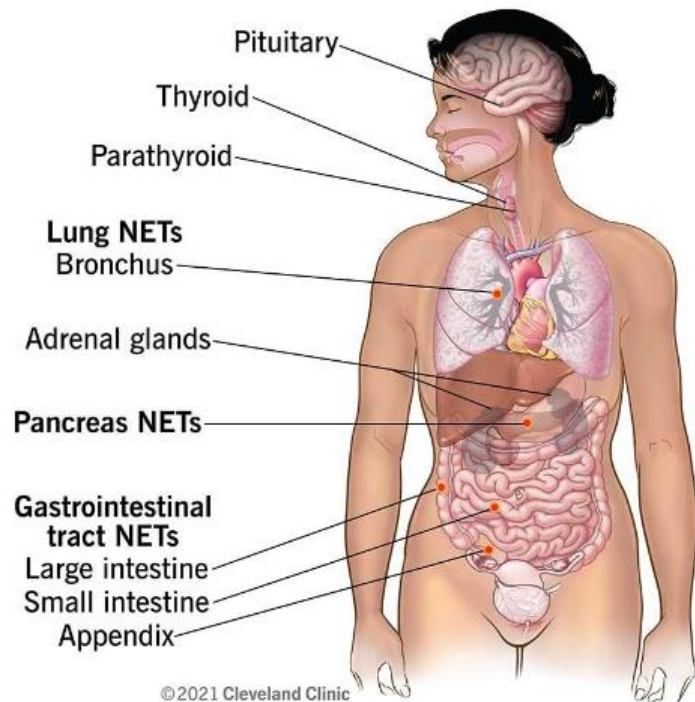
Podem ocorrer em locais como **TIMO, RINS e PULMÃO**

TNE: tumor neuroendócrino.

1. Zhang JY, Kunz PL. Making sense of a complex disease: a practical approach to managing neuroendocrine tumors. JCO Oncol Pract. 2022; 18(4):258-64; 2. Chauhan A, et al. Global burden of neuroendocrine tumors and changing incidence in Kentucky. Oncotarget. 2018; 9(27):19245-54; 3. Ma H, et al. Clinical value of 68Ga-DOTA-SSTR PET/CT in the diagnosis and detection of neuroendocrine tumors of unknown primary origin: a systematic review and meta-analysis. Acta Radiol. 2021; 62(9):1217-28; 4. Frilling A, et al. Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. Endocr Relat Cancer. 2012; 19(5):R163-85; 5. Fernandez CJ, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a clinical snapshot. World J Gastrointest Surg. 2021; 13(3):231-55; 6. Oronsky B, et al. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. Neoplasia. 2017;19(12):991-1002; 7. Sonbol MB, et al. Survival and Incidence Patterns of Pancreatic Neuroendocrine Tumors Over the Last 2 Decades: A SEER Database Analysis. Oncologist. 2022;27(7):573-578; 8. Yu Q, et al. Cancers. Dethroning of Neuroendocrine Tumor as an Orphan Disease: US Incidence, Prevalence, and Survival in the 21st Century. 2025;17(20):3323.

O que são tumores neuroendócrinos?

Neoplasias originadas de células neuroendócrinas, comumente localizadas no trato **gastrointestinal, pulmões e pâncreas**, mas podem estar presentes em diversos sítios.¹



Tumores não funcionantes:

- Efeito de massa
- Sangramentos
- Sintomas obstrutivos
- Cólicas abdominais por massas luminais intestinais
- Tosse ou dispneia
- Desmoplasia tumoral e isquemia mesentérica

Tumores funcionantes:

Sintomas específicos do tumor

Ex. TNE intestino produtor de serotonina

- Flushing
- Diarréia e dores abdominais
- Sintomas respiratórios: sibilância, falta de ar, broncoespasmo
- Alterações cardíacas: danos valvares
- Alterações na pele: telangiectasia

A maior necessidade médica não atendida para o paciente de TNE previamente tratado é o esgotamento das opções terapêuticas disponíveis, impactando diretamente na sua qualidade e tempo de vida sem doença, uma vez que a doença no cenário metastático não tem cura.

Por isso, o objetivo dos tratamentos de doença metastática progressiva é promover^{1,2}:



aumento de
sobrevida livre
de progressão



controle de
sintomas



melhor qualidade
de vida

PORÉM

- Nem todas terapias são aplicáveis a **todas as localizações tumorais**;
- Todos apresentam **toxicidades relevantes, baixa tolerabilidade e alta taxa de descontinuação**;
- Grande parcela dos pacientes apresenta **progressão da doença**, apesar do tratamento^{1,3}.



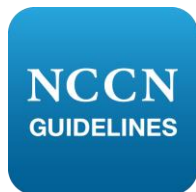
Em todos os estudos pivotais de medicamentos atualmente disponíveis para TNE, o desfecho primário foi sobrevida livre de progressão(SLP)

Nome do estudo	A6181111	RADIANT-4	NETTER-1	COMPETE
Braços	Sunitinibe vs placebo	Everolimos vs placebo	177Lu-DOT PRRT + Oct vs Oct	177Lu-edotreotide vs Everolimos
Amostragem	(N = 171)	(N = 302)	(N = 231)	(N = 309)
Desfecho primário	SLP	SLP	SLP	SLP
Seguimento mediano (meses)	<20	21	~18–30	40,9
SLP mediana (meses)	11,4 vs 5,5	11,0 vs 3,9	28,4 vs 8,5	23,9 vs 14,1
HR (IC95%) valor-p	0,42 (0,26–0,66) p < 0,001	0,48 (0,35–0,67) p < 0,00001	0,21 (0,14–0,33) p < 0,0001	0,67 (0,48–0,95) p = 0,022
SG mediana (meses)	NA vs NA	Dado não disponível	48.0 vs 36.3	63,4 vs 58,7
HR (IC95%) valor-p	0,41 (0,19–0,89) p = 0,02	0,73 (0,48–1,11) p = 0,071	0,84 (0,60–1,17) p = 0,30	0,78 (0,53–1,15) p = 0,206

Cabozantinibe (Cabometyx®) surge como uma importante opção terapêutica para pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irresssecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados.

- Medicamento **oral de uso diário**;
- **Inibidor de múltiplos receptores tirosina-quinase** envolvidos em processos fundamentais para a progressão tumoral, incluindo angiogênese, proliferação celular, invasão tecidual, metástase e resistência terapêutica¹;
- Já **incorporado no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS** para o tratamento de carcinoma de células renais e carcinoma diferenciado de tireoide;
- **Primeiro medicamento aprovado** para pacientes com tumores neuroendócrinos avançados ou metastáticos previamente tratados, **independentemente do local de origem tumoral**.

Eficácia e segurança reconhecidas, sendo **recomendado por diretrizes clínico-assistenciais nacionais e internacionais atualizadas.**



2025

Recomendado entre as opções de **regime preferencial** para tratamento locorregional ou metastático de **tumores do trato gastrointestinal e pâncreas, e metastático de pulmão ou timo**, em cenários de progressão tumoral clínica **após tratamento prévio com terapias padrão**, como SSA, quimioterapia, everolimo, sunitinibe ou terapia com radionuclídeos ligados a peptídeos.¹

Nível de evidência:
Alto
Recomendação:
Categoria 1

ENETS

2023/2026

Apresenta o cabozantinibe como **opção preferencial para pacientes com tumores no intestino delgado, colorretal, pulmão e timo** que já esgotaram as opções terapêuticas.^{2,3}



SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA

2026

As diretrizes de tratamento de tumores neuroendócrinos **pancreáticos e gastrointestinais** mencionam cabozantinibe como um inibidor de receptores tirosina-quinase **eficaz**. Na diretriz para tumores neuroendócrinos **pulmonares** cabozantinibe é uma **opção de tratamento** para linhas subsequentes ao análogo de somatostatina e ou everolimo, em pacientes metastáticos ou com irresssecáveis com grande volume de doença.⁴⁻⁶

Nível de evidência:
Alto
Força de
recomendação:
Forte

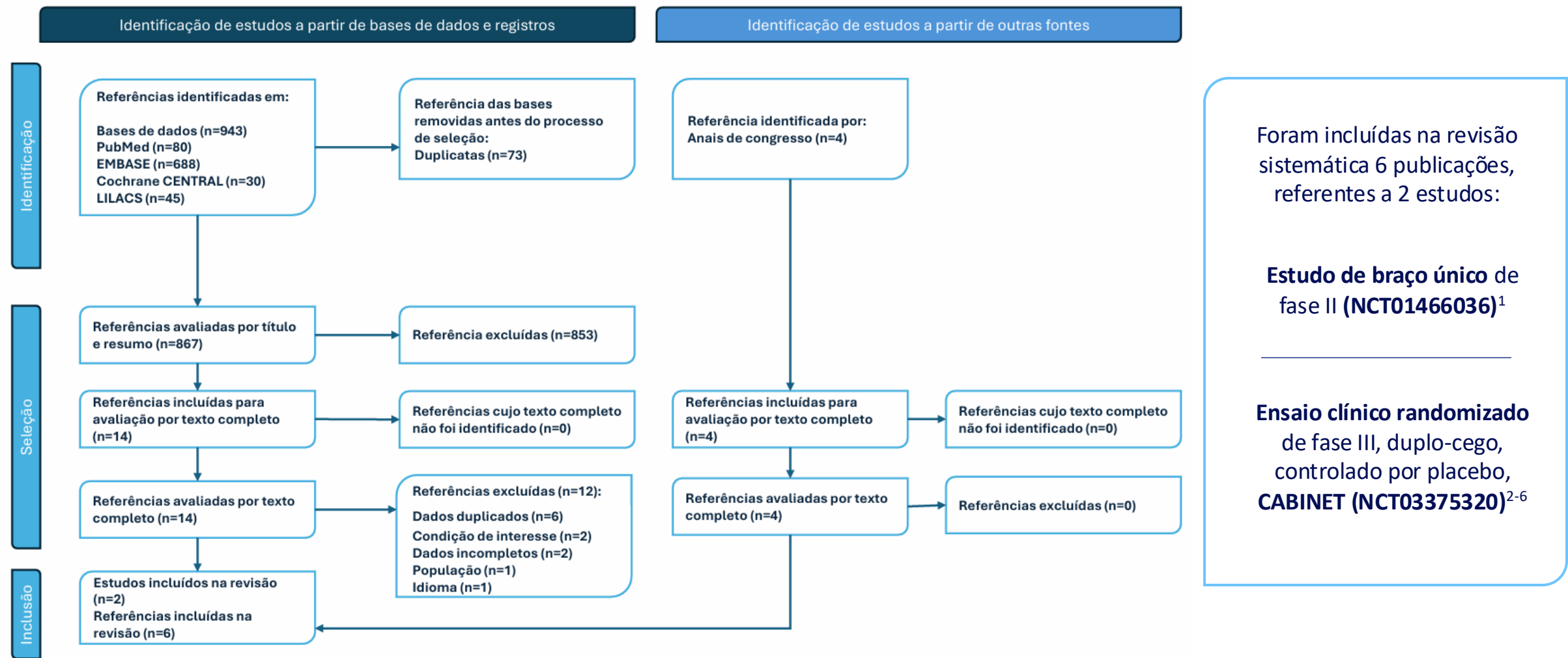


Revisão sistemática

Questão de pesquisa

COMPONENTE	DEFINIÇÃO
P (população)	Adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, localmente avançado ou metastático, previamente tratados com duas ou mais terapias
I (intervenção)	Cabozantinibe, conforme posologia recomendada em bula
C (comparador)	Placebo ou ausência de comparador
O (desfecho)	Os desfechos primários foram: • Eficácia: sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta objetiva • Segurança: eventos adversos graves, descontinuação devido a eventos adversos. Outros desfechos de relevância clínica (como duração da resposta, qualidade de vida, eventos adversos, entre outros) apresentados pelos estudos incluídos também foram descritos.
T (tipo de estudo)	Estudos clínicos de intervenção (randomizados ou não, comparados ou não), revisões sistemáticas

Busca e seleção de estudos



CENTRAL: *Controlled Register of Trials*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

1. Chan J, et al. Phase II trial of cabozantinib in patients with carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2018; 47(3):332-61; 2. Chan JA, et al. Phase 3 trial of cabozantinib to treat advanced neuroendocrine tumors (CABINET, Alliance A021602). *J Clin Oncol*. 2025; 43(16 Suppl):4020; 3. Dueck AC, et al. Health-related quality of life (HRQOL) in the phase 3 trial of cabozantinib vs placebo for advanced neuroendocrine tumors (CABINET, Alliance A021602). *J Clin Oncol*. 2025; 43(16 Suppl):4020; 4. Strosberg JR, et al. Efficacy and safety of cabozantinib for advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors after progression on prior therapy: subgroup analysis of the phase 3 CABINET trial (Alliance A021602). *J Clin Oncol*. 2025; 43(4 Suppl):666; 5. Wolin, et al. Efficacy and safety of cabozantinib (CABO) for advanced lung and thymic neuroendocrine tumors (NET) after progression on prior therapy Subgroup analysis of phase III CABINET Trial (Alliance A021602). *Ann Oncol*. 2025;36:S945; 6. Trikalinos, et al. Efficacy and safety of cabozantinib (CABO) in advanced neuroendocrine tumors (NET) according to hormone functional status: Subgroup analysis of phase 3 CABINET trial (Alliance A021602). *J Clin Oncol*. 2026;44(16_suppl):4178-4178.

As características da população dos estudos foram alinhadas à questão de pesquisa de interesse.

	NCT01466036 ¹	CABINET (NCT03375320) ²⁻⁶
Local	EUA (2 centros)	EUA (62 centros)
Total de pacientes	61	298
Pacientes com tumores pancreáticos	20	95
Pacientes com tumores extrapancreáticos	41	203
Sítio do tumor primário	Pâncreas (33%), intestino (47%), pulmão (8%), outros (6%), desconhecido (5%)	Gastrointestinal (40%), pulmão (13%), timo (3%), pâncreas (33%), outros (2%), desconhecido (8%)
Uso concomitante de análogo de somatostatina	Não especificado	64%
Terapias prévias (além de análogo de somatostatina)	Sunitinibe, everolimo, temozolamida, bevacizumabe, interferon	Lu-177, everolimo, temozolamida, platina e sunitinibe
Risco de viés	Baixo para todos os desfechos	Baixo para todos os desfechos

CABINET
(NCT03375320)

Conduzido de forma **independente** por uma rede de centros de pesquisa clínica oncológica da *Alliance for Clinical Trials in Oncology*. Teve como **desfecho primário a sobrevida livre de progressão**.

1. Chan J, et al. Phase II trial of cabozantinib in patients with carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2018; 47(3):332-61; 2. Chan JA, et al. Phase 3 trial of cabozantinib to treat advanced neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2025; 392(7):653-65; 3. Dueck AC, et al. Health-related quality of life (HRQOL) in the phase 3 trial of cabozantinib vs placebo for advanced neuroendocrine tumors (CABINET, Alliance A021602). *J Clin Oncol*. 2025; 43(16 Suppl):4020; 4. Strosberg JR, et al. Efficacy and safety of cabozantinib for advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors after progression on prior therapy: subgroup analysis of the phase 3 CABINET trial (Alliance A021602). *J Clin Oncol*. 2025; 43(4 Suppl):666. 5. Wolin, et al. Efficacy and safety of cabozantinib (CABO) for advanced lung and thymic neuroendocrine tumors (NET) after progression on prior therapy: Subgroup analysis of phase III CABINET Trial (Alliance A021602). *Ann Oncol*. 2025;36:S945. 6. Trikalinos, et al. Efficacy and safety of cabozantinib (CABO) in advanced neuroendocrine tumors (NET) according to hormone functional status: Subgroup analysis of phase 3 CABINET trial (Alliance A021602). *J Clin Oncol*. 2026;44(16_suppl):4178-4178

Os resultados do estudo de fase II mostraram o benefício clínico de cabozantinibe, impulsionando o desenvolvimento do estudo CABINET.

SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO

Pacientes com tumores pancreáticos:
21,1 meses (IC95% 8,6 a 32)

Pacientes com tumores extrapancreáticos:
17,6 meses (IC95% 8,3 a 23,8)

TAXA DE RESPOSTA TUMORAL PARCIAL

Pacientes com tumores pancreáticos:
15%

Pacientes com tumores extrapancreáticos:
15%

SOBREVIDA GLOBAL

Pacientes com tumores pancreáticos:
37,3 meses (IC95% 14,5 a 70,7)

Pacientes com tumores extrapancreáticos:
36,1 meses (IC95% 20,6 a 65,5)

TAXA DE DOENÇA ESTÁVEL

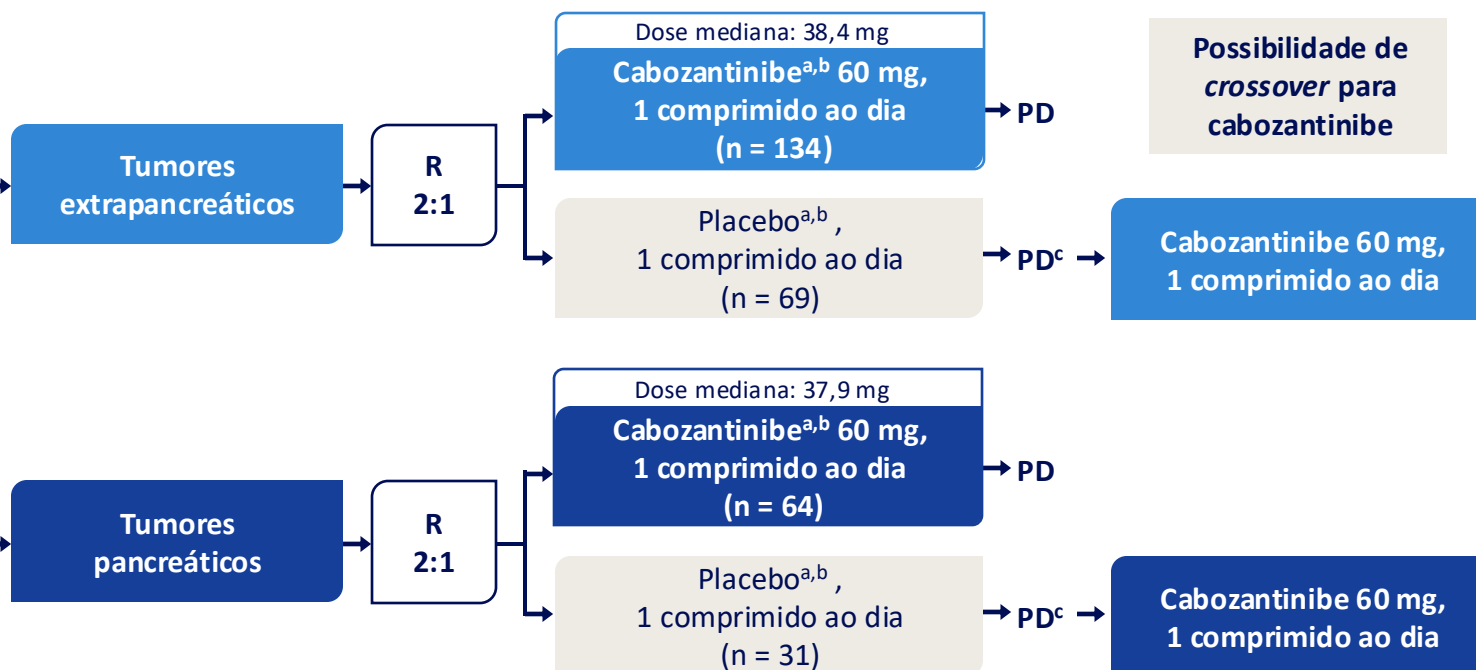
Pacientes com tumores pancreáticos:
75%

Pacientes com tumores extrapancreáticos:
63%

O estudo CABINET é o estudo pivotal que embasa os resultados da eficácia e segurança de cabozantinibe.

Critérios de inclusão¹

- **Tumores neuroendócrinos** bem ou moderadamente diferenciados, localmente avançado ou metastático, confirmado histologicamente, grau 1-3 da OMS;
- **Progressão da doença** por RECIST v1.1 nos 12 meses anteriores à inclusão no estudo;
- **Progressão ou intolerância**, levando à descontinuação, de pelo menos uma terapia sistêmica anterior aprovada pelo FDA, excluindo SSA:
 - Para tumores pancreáticos: everolimo, sunitinibe ou lutécio
 - Para tumores extrapancreáticos (exceto pulmão): everolimo ou lutécio. Para pulmão: everolimo.
- SSA concomitante permitido, desde que em dose estável por ≥ 2 meses.



DESFECHOS

Primário: Sobrevida livre de progressão (análise do comitê central).
Secundário: Resposta objetiva, sobrevida global, segurança.

^a Interrupções e reduções de dose para cabozantinibe (40 mg e depois 20 mg) e placebo foram permitidas para o manejo de eventos adversos; ^b O tratamento continuou cego até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou retirada do consentimento; ^c Os pacientes foram avaliados a cada 12 semanas por meio de exames de imagem radiográfica para resposta e progressão tumoral. A progressão foi definida como duas tomografias consecutivas mostrando resposta completa ou parcial pela revisão central cega.

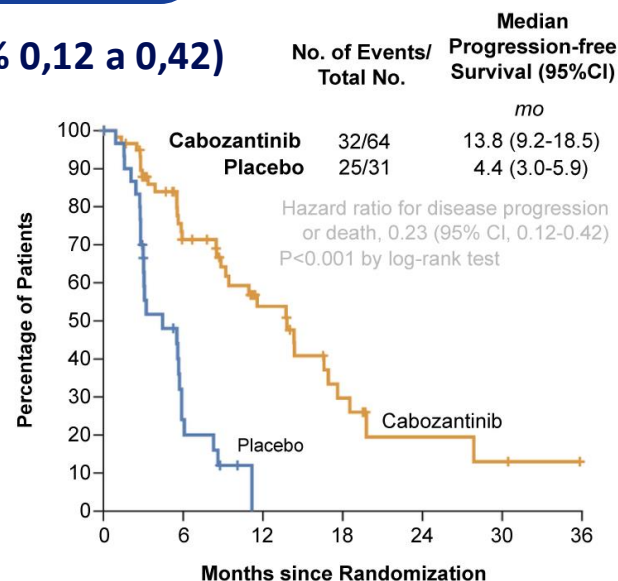
CABINET
(NCT03375320)¹

CERTEZA DA
EVIDÊNCIA **ALTA**
⊕ ⊕ ⊕ ⊕

A mediana da **sobrevida livre de progressão** com cabozantinibe foi **superior ao dobro** da observada com placebo, com resultados consistentes **independente do sítio tumoral**.

Pancreáticos

HR 0,23 (IC95% 0,12 a 0,42)

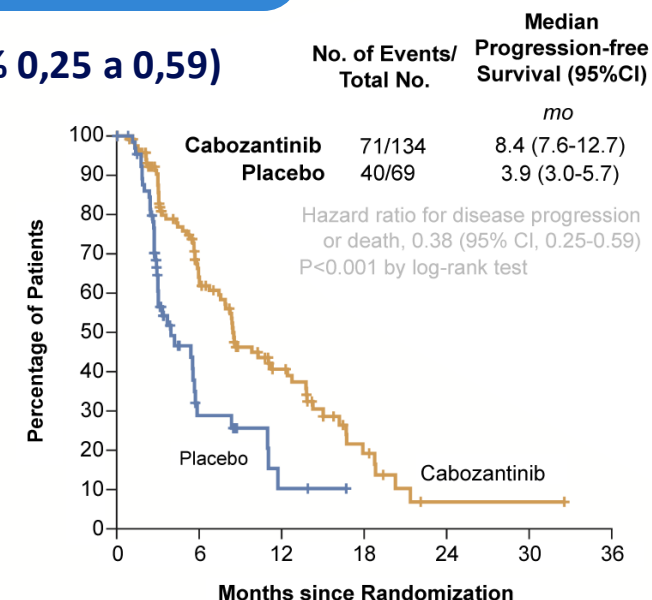


No. at Risk (no. with censored data)

Cabozantinib	64(0)	33(16)	18(24)	8(27)	3(30)	2(30)	0(32)
Placebo	31(0)	6(4)	0(6)				

Extrapancreáticos

HR 0,38 (IC95% 0,25 a 0,59)



No. at Risk (no. with censored data)

Cabozantinib	134(0)	58(39)	26(52)	8(59)	1(62)	1(62)	0(63)
Placebo	69(0)	9(24)	2(27)	0(29)			

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

1. Chan JA, et al. Phase 3 trial of cabozantinib to treat advanced neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2025 Feb 13;392(7):653–65.

CABINET
(NCT03375320)¹

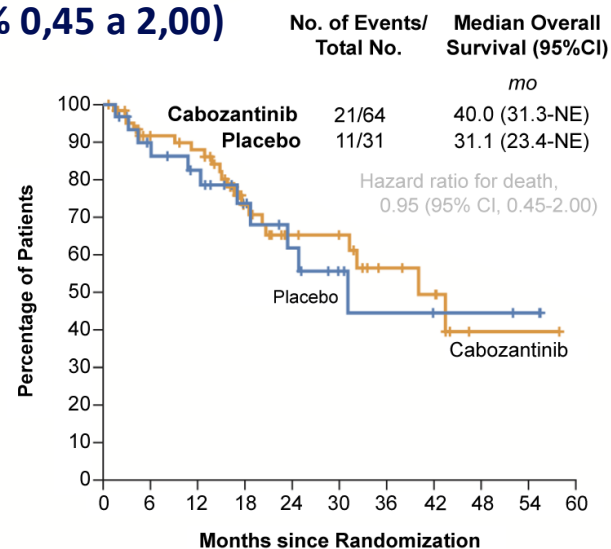
CERTEZA DA
EVIDÊNCIA **BAIXA**

⊕ ⊕ ○ ○

Para **sobrevida global**, foi observada tendência favorável ao cabozantinibe, apesar do **crossover dos pacientes** com progressão no grupo placebo.

Pancreáticos

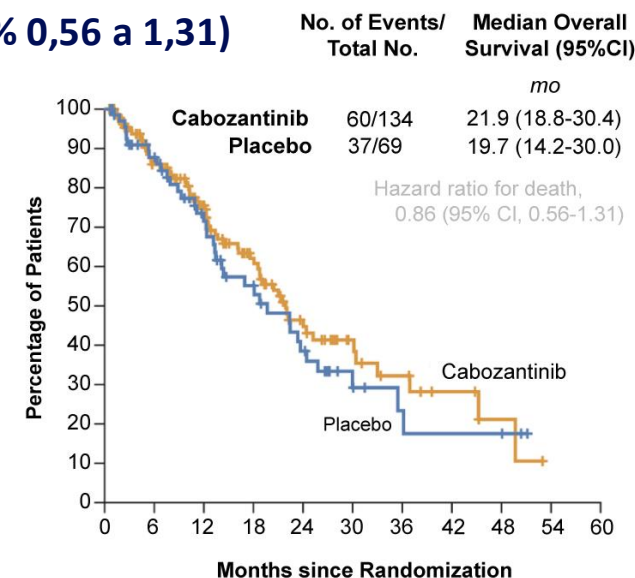
HR 0,95 (IC95% 0,45 a 2,00)



	No. at Risk (no. with censored data)					
Cabozantinib	64(0)	47(10)	18(29)	9(36)	1(42)	0(43)
Placebo	31(0)	21(5)	10(12)	4(16)	3(17)	0(20)

Extrapaneuréticos

HR 0,86 (IC95% 0,56 a 1,31)



	No. at Risk (no. with censored data)					
Cabozantinib	134(0)	74(32)	28(55)	9(68)	2(73)	0(74)
Placebo	69(0)	36(16)	16(21)	4(29)	3(29)	0(32)

Desfecho desafiador:

- Curso indolente da doença → necessário longo tempo de seguimento
- Heterogeneidade tumoral
- Utilização de múltiplas terapias



Foram observadas **taxas de resposta tumoral superiores** com cabozantinibe em comparação ao placebo.

	Cabozantinibe		Placebo	
	Tumores pancreáticos (n = 64)	Tumores extrapancreáticos (n = 134)	Tumores pancreáticos (n = 31)	Tumores extrapancreáticos (n = 69)
Resposta objetiva^a	19 (10 a 30)	5 (2 a 10)	0 (0 a 11)	0 (0 a 5)
Resposta parcial	12 (19%)	7 (5%)	0	0
Doença estável	39 (61%)	87 (65%)	17 (55%)	37 (54%)
Doença progressiva	5 (8%)	15 (11%)	12 (39%)	24 (35%)
Não avaliável	8 (12%)	25 (19%)	2 (6%)	8 (12%)

Dados apresentados na forma de % (IC95%) e n (%).
^a Resposta objetiva definida como a porcentagem de pacientes que apresentaram resposta completa ou parcial confirmada, avaliada por central independente cegada, segundo critérios RECIST. Todas as respostas objetivas foram parciais. As porcentagens podem não somar 100, devido ao arredondamento.



O perfil de segurança foi **consistente** com o que já se conhece do medicamento, com **eventos adversos manejáveis** e **alta tolerância**.

	Cabozantinibe		Placebo	
	Tumores pancreáticos (n = 63)	Tumores extrapancreáticos (n = 132)	Tumores pancreáticos (n = 31)	Tumores extrapancreáticos (n = 67)
Eventos adversos grau 3 ou maior	65%	62%	23%	27%
Hipertensão	22%	21%	10%	3%
Fadiga	11%	13%	3%	7%
Evento tromboembólico	11%	-	0%	-
Diarreia	6%	11%	0%	4%
Descontinuação por eventos adversos	16%	26%	0%	13%
Eventos grau 5	-	7% ^a	-	6%

^a Quatro eventos foram considerados potencialmente relacionados ao tratamento e incluíram hemorragia gástrica (um caso), parada cardiorrespiratória (um caso) e óbitos por causa não especificada (dois casos).
Dados da população de segurança, que incluiu todos os pacientes que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose de cabozantinibe ou placebo.

Conclusões do estudo CABINET

- Cabozantinibe alcançou o desfecho primário de SLP com resultados expressivos e mostrou tendência de benefício em SG.
- O estudo CABINET foi **interrompido precocemente** por votação unânime do Comitê de Monitoramento de Dados de Segurança **em função da eficácia em SLP** (a mediana de acompanhamento foi de 10,2 meses [IC95% 8,2 a 13,8] para tumores extrapancreáticos e de 13,8 [IC95% 10,0 a 19,7] para tumores pancreáticos).
- Resultados de subgrupo corroboram a eficácia (aumento na SLP em tumores de trato gastrointestinal - HR 0,50; IC95% 0,28 a 0,88; e do pulmão e timo - HR 0,19; IC95% 0,06 a 0,54).
- Cabozantinibe já é um medicamento conhecido e utilizado na oncologia, e o estudo CABINET **não mostrou alteração no perfil de segurança**.



AES

Avaliação econômica em saúde

Cabozantinibe em análise de múltiplas indicações

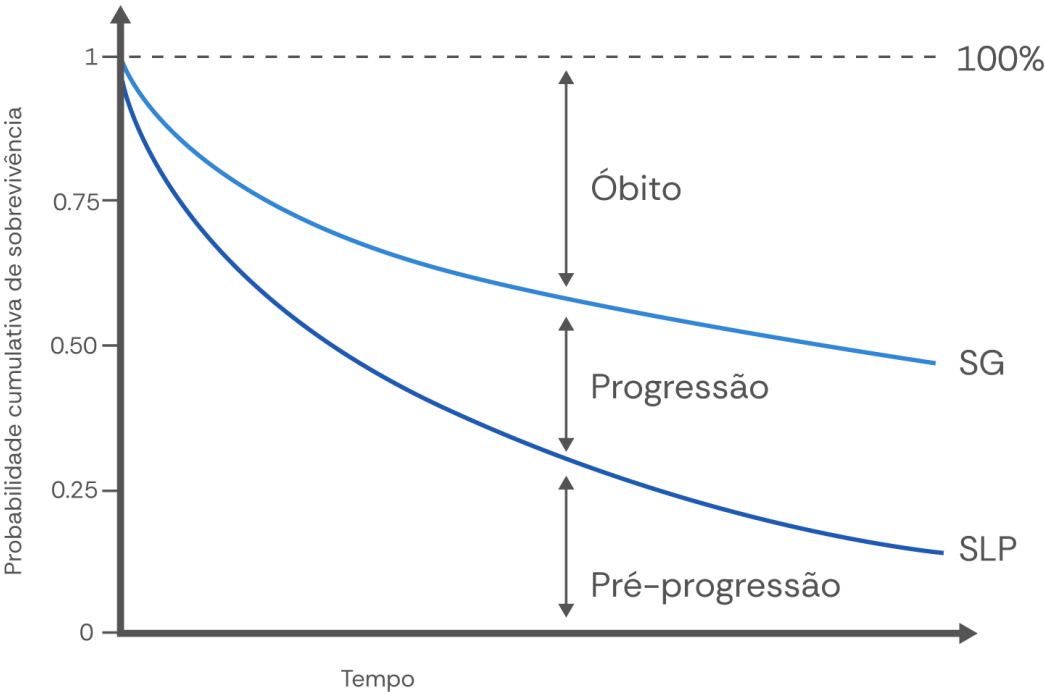
- Cabozantinibe está **incluído no Rol** de Procedimentos e Medicamentos da ANS para o tratamento de **carcinoma de células renais** avançado em primeira e segunda linha e para o tratamento em segunda linha do **carcinoma diferenciado de tireoide** localmente avançado ou metastático, refratário ou não elegível ao iodo radioativo.
- Na análise econômica, foi realizada modelagem de interações entre as indicações¹, visto que **o desconto** proposto para a incorporação de cabozantinibe para tumores neuroendócrinos **aplica-se a todas as indicações de cabozantinibe no Rol da ANS**.

Qual é a RCEI do cabozantinibe associado aos cuidados usuais, em comparação aos cuidados usuais, no tratamento de tumores neuroendócrinos localmente avançados ou metastáticos, no contexto da saúde suplementar brasileira?

COMPONENTE	DEFINIÇÃO
Tipo de avaliação econômica	Análise de custo-utilidade e custo-efetividade
Duração do ciclo	28 dias
Horizonte temporal	Tempo de vida (censura aos 90 anos; equivalente a um horizonte temporal de 25,5 anos para o caso-base com idade inicial de 64,5 anos)
Perspectiva de custos	Saúde suplementar brasileira
Taxa de desconto	5% para custos e para efetividade
Resultados	Custos incrementais AVAQs incrementais AVGs incrementais Razão de custo-utilidade incremental (R\$/AVAQ) Razão de custo-efetividade incremental (R\$/AVG)
Análise de sensibilidade	Determinística (univariada e de cenários) e probabilística

Foi desenvolvido um modelo de **sobrevida particionada** de três estados de saúde:

- 1 Pré-progressão
- 2 Progressão
- 3 Óbito



SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão.

As características do caso-base foram:

Parâmetro	Valor	Fonte
Idade média	64,5 anos	CABINET ¹
Proporção de mulheres	52%	CABINET ¹
Proporção de pNET	12,8%	Calculado RHC (2020-2022)
Proporção de epNET	87,2%	Calculado RHC (2020-2022)

epNET: tumores neuroendócrinos extrapancreáticos; pNET: tumores neuroendócrinos pancreáticos; RHC: Registro Hospitalar de Câncer

Posologia e preço do cabozantinibe



Cabozantinibe é administrado por via oral, uma vez ao dia.
A dose inicial é de 60 mg/dia, podendo ser ajustada ao longo do tratamento para 40 ou 20 mg/dia.

Custo do cabozantinibe ajustado para múltiplas indicações

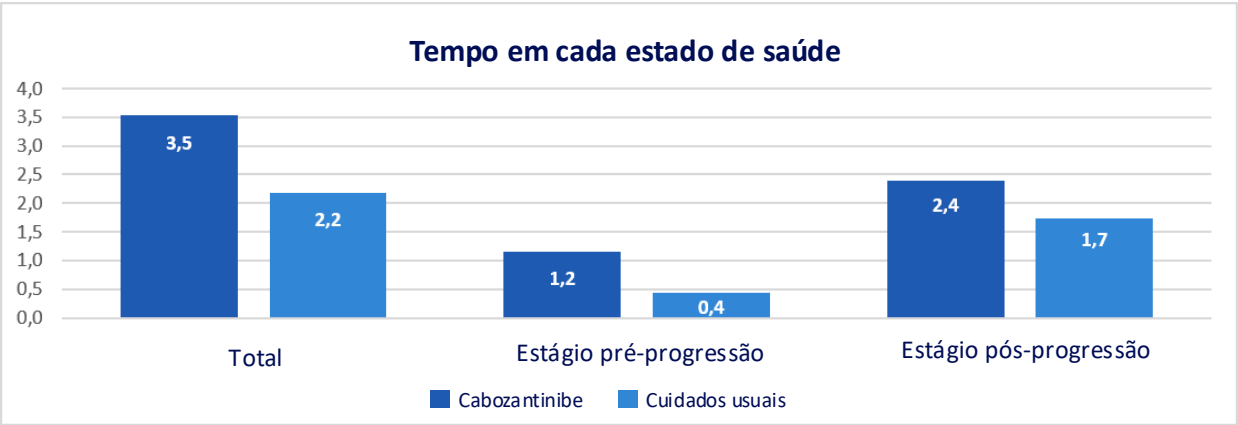
Apresentação (30cps)	Custo atual (PF18% ^a)	Desconto proposto	Preço proposto	Custo ajustado para múltiplas indicações	Desconto considerando múltiplas indicações
Cabozantinibe 20mg	R\$ 22.368,24	NA	R\$22.368,24	R\$22.368,24	NA
Cabozantinibe 40mg	R\$ 44.736,49	1,5%	R\$44.065,44	R\$15.614,88	64,5%
Cabozantinibe 60mg	R\$ 47.624,13	7,5%	R\$44.065,44	R\$1.365,37	97,1%

^a Valor da tabela CMED de 10 de junho de 2026.
NA: não aplicável, desconto atribuído às maiores dose; cps: comprimidos; PF: preço fábrica.

Os custos foram ajustados pela função que relaciona custo proposto, custo atual, volume atual e volume incremental.

Cabozantinibe está associado a uma maior eficácia e maior custo em relação aos cuidados usuais.

	Custo total	AVAQs	AVGs
Cabozantinibe	R\$ 414.401,32	1,832	2,882
Cuidados usuais	R\$ 213.078,40	1,183	1,925
Diferença	R\$ 201.322,92	0,649	0,956
RCEI	R\$ 310.298,43/AVAQ		R\$ 210.483,34/AVG

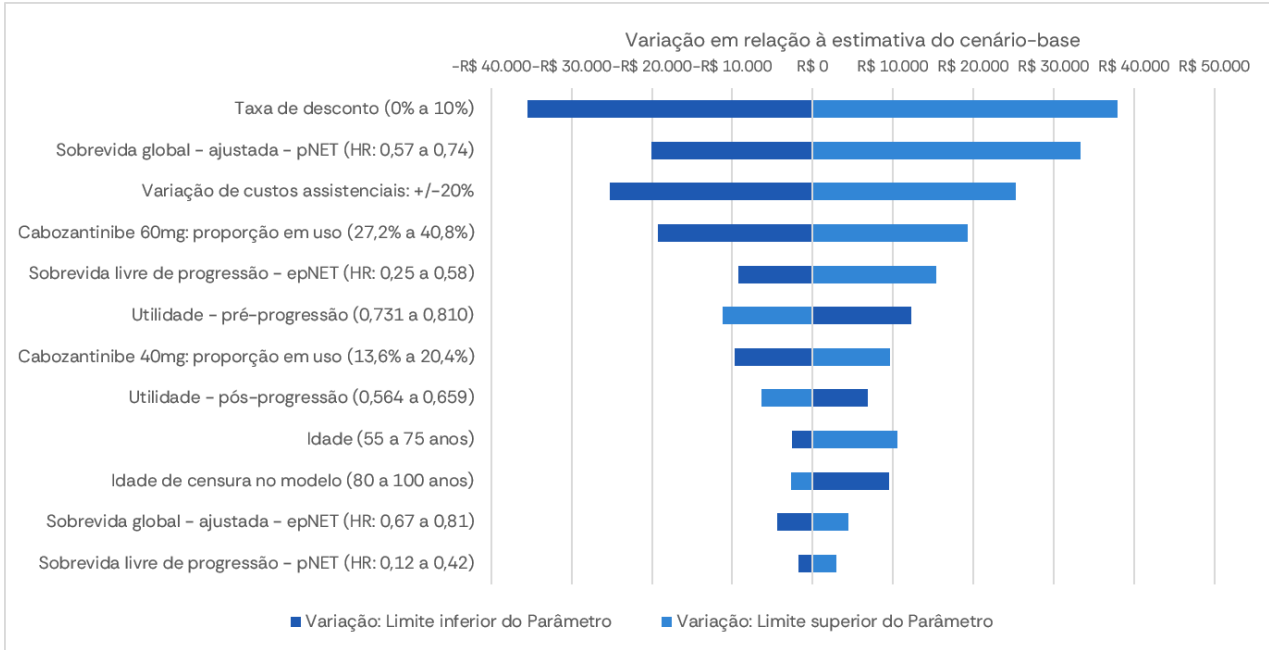


Resultados considerando a taxa de desconto de 5% em custos e benefícios.

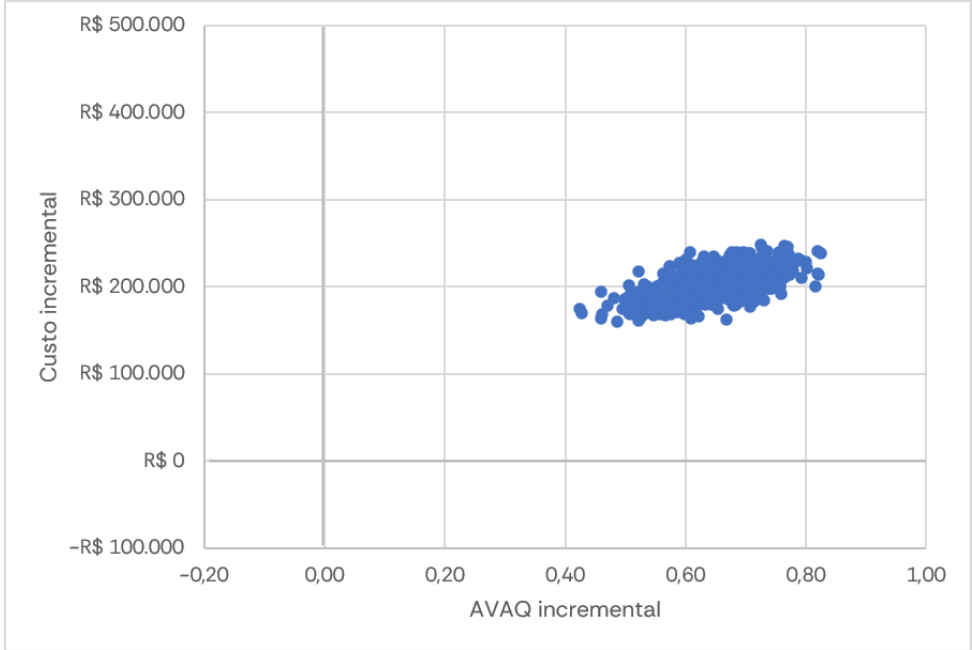
A análise de múltiplas indicações, considerando o desconto proposto para cabozantinibe, resultou em RCUI 45% menor em relação a submissão anterior (RCUI de R\$ 566.382,95/AVAQ).

As análises de sensibilidade determinística e probabilística apresentam **resultados consistentes**, indicando **robustez do modelo econômico**.

Diagrama de tornado



Plano de custo-efetividade incremental





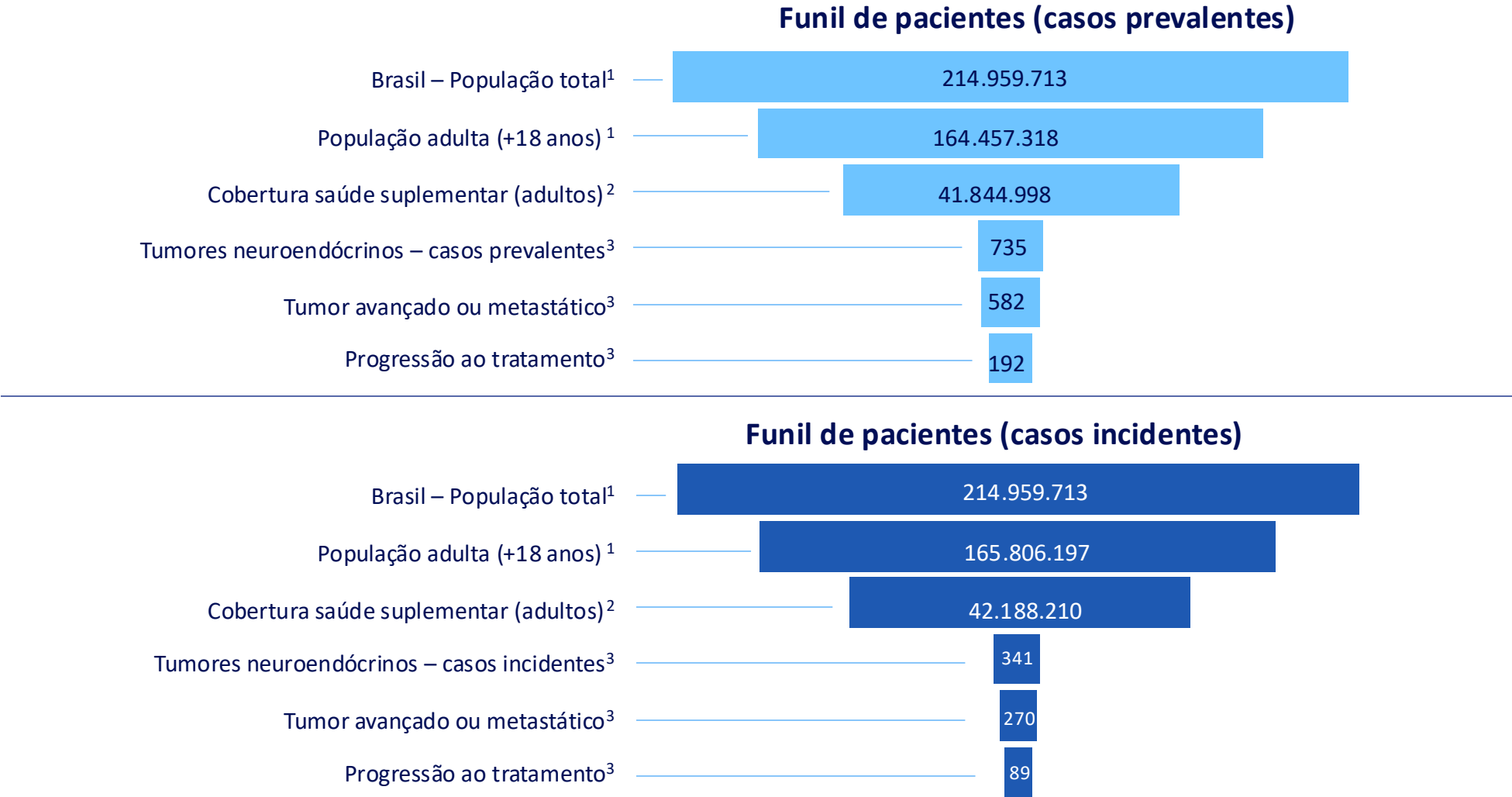
AIO

Análise de impacto orçamentário

Qual é o **impacto orçamentário em cinco anos** na saúde suplementar da incorporação de cabozantinibe para o tratamento de pacientes adultos com tumores neuroendócrinos avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias?

COMPONENTE	DEFINIÇÃO
Cenário alternativo	Possibilidade de uso de cabozantinibe em pacientes com tumores neuroendócrinos localmente avançados ou metastáticos, após uso de pelo menos duas terapias prévias
Cenário atual	Não há incorporação de cabozantinibe para essa população, que recebe apenas tratamento de suporte oncológico, sem terapia anti-tumoral
Desfechos	Diferença absoluta de custos em reais (anual e em 5 anos)
Horizonte temporal	5 anos (2027 a 2031)
Perspectiva	Saúde suplementar brasileira
Análise de sensibilidade	Determinística (univariada e de cenários)
Parâmetro de custos	Resultados dos 5 primeiros anos da AES (sem taxa de desconto)

Estimativa de casos prevalentes e incidentes para o ano de 2026



O número de pacientes tratados com cabozantinibe é estimado em **112 no ano 1**, considerando os casos incidentes e prevalentes, e varia **entre 45 e 73 novos pacientes nos anos subsequentes**, totalizando 348 ao longo de 5 anos.

	2027	2028	2029	2030	2031
Número de pacientes elegíveis	281 ^a	90	90	91	92
Taxa de adoção da tecnologia ¹	40%	50%	60%	70%	80%
Novos pacientes tratados com cabozantinibe	112	45	54	64	73

^a casos prevalentes e incidentes.

1. Curado DDSP, Silva END. Medicamentos incorporados no Sistema Único de Saúde: análise documental das decisões metodológicas em análises de impacto orçamentário entre 2012 e 2024. Epidemiol E Serviços Saúde. 2025;34:e20250122. doi:10.1590/s2237-96222025v34e20250122.pt

Em cinco anos, o custo incremental da incorporação de cabozantinibe é de aproximadamente R\$ 102 milhões. Considerando o desconto aplicado para todas as indicações aprovadas no rol, o impacto orçamentário é de aproximadamente R\$ 44 milhões.

	2027	2028	2029	2030	2031	TOTAL
Custos incrementais da incorporação de cabozantinibe para TNE (sem considerar múltiplas indicações)	R\$ 25.100.787	R\$ 16.606.035	R\$ 17.706.746	R\$ 20.458.865	R\$ 23.002.387	R\$ 102.874.821
Economia com desconto proposto para tumores renais e de tireoide	R\$ 10.563.081	R\$ 11.135.907	R\$ 11.641.175	R\$ 12.093.153	R\$ 12.502.016	R\$ 57.935.332
Impacto orçamentário considerando múltiplas indicações	R\$ 14.537.706	R\$ 5.470.129	R\$ 6.065.571	R\$ 8.365.713	R\$ 10.500.371	R\$ 44.939.489

A análise de múltiplas indicações, considerando o desconto proposto para cabozantinibe, resultou em impacto orçamentário acumulado em 5 anos ~54% menor em relação a submissão anterior (R\$ 82,828 milhões).



Incorporação em outras agências de ATS

O reembolso de cabozantinibe para o tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos **já foi aprovado** em vários países.

AGÊNCIA	NICE National Institute for Health and Care Excellence	CDA-AMC Canada's Drug Agency	The Pharmaceutical Benefits Scheme PBS Pharmaceutical Benefits Advisory Committee	KCE Federal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé Belgian Health Care Knowledge Centre Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
PAÍS	  InglaterraPaís de Gales	 Canadá	 Austrália	 Bélgica
STATUS	EM AVALIAÇÃO ¹	INCORPORADO ²	INCORPORADO	INCORPORADO

1. NICE. NICE clinical guidance and drug recommendations. London: NICE; 2025; 2. CDA-AMC. Drug decisions and pricing database. Ottawa (CA): CDA-AMC; 2025.

A ZIN (Holanda), SMC (Escócia) e HAS (França) ainda não avaliaram cabozantinibe para a indicação de tumores neuroendócrinos.



Considerações finais

Considerações finais

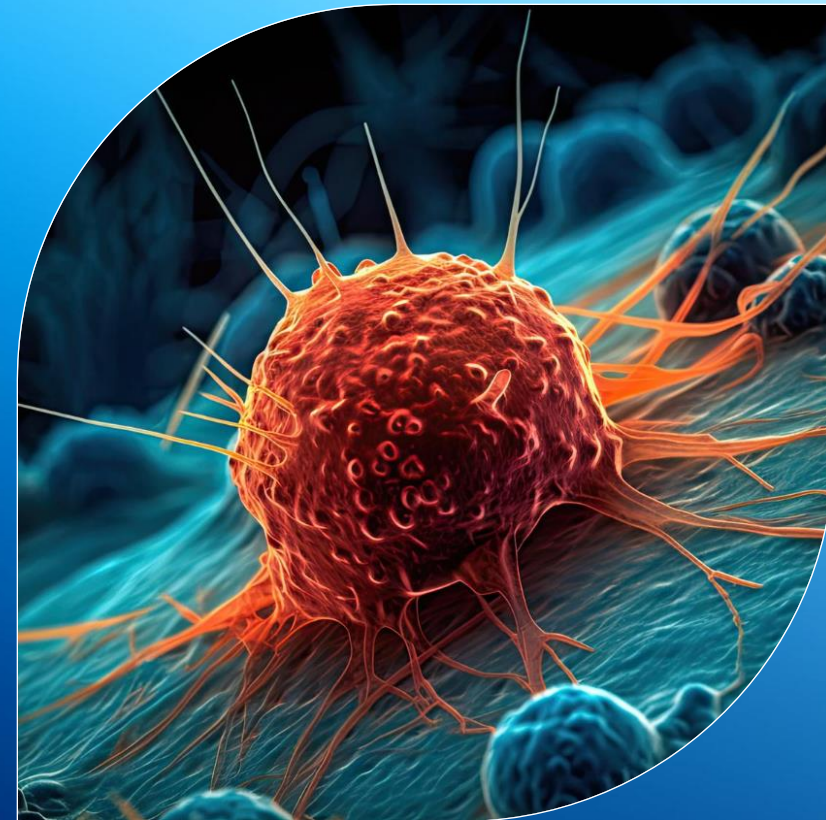
- Cabozantinibe demonstrou **benefício clínico consistente**, com impacto significativo em SLP e resposta tumoral, independentemente da localização do tumor, associado a **eventos adversos manejáveis** e **alta tolerância**.
- Trata-se de medicamento **oral** e já disponível no Rol da ANS para outras indicações, reduzindo possíveis barreiras regulatórias ou logísticas.
- **O pedido de incorporação é focado** em uma população **mais restrita que a prevista em bula**, direcionado ao grupo de **maior necessidade clínica** e buscando **equilíbrio entre benefício e sustentabilidade** do sistema de saúde.
- Em linha com diretrizes internacionais, as **diretrizes da SBOC (2026)** reconhecem a eficácia de cabozantinibe para tumores neuroendócrinos **pancreáticos, gastrointestinais e pulmonares**.
- Os resultados das análises econômicas considerando o **desconto ofertado** sobre as **múltiplas indicações** reforçam o valor econômico de cabozantinibe, com RCUI e IO aproximadamente 54% menores frente à submissão anterior.



A incorporação de cabozantinibe para o tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos é **tecnicamente justificada, responde a uma necessidade clínica relevante e amplia o acesso** a uma terapia eficaz, sustentada por evidência robusta, com alto valor agregado.

Cabozantinibe

Para tumores neuroendócrinos localmente
avançados ou metastáticos



UAT 213

**LEVOMALATO DE CABOZANTINIBE PARA PACIENTES COM TUMORES
NEUROENDÓCRINOS BEM DIFERENCIADOS, IRRESSECÁVEIS, LOCALMENTE AVANÇADOS
OU METASTÁTICOS, PREVIAMENTE TRATADOS COM DUAS OU MAIS TERAPIAS**

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

55ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

23/09/2026

- **Protocolo:** 2026.2.000367
- **Proponente:** BEAUFOR IPSEN FARMACEUTICA LTDA
- **Nº UAT:** 213
- **Tipo de PAR:** Incorporação (Ressubmissão: UAT 179 - decisão desfavorável em DICOL de 13/02/26)
- **Tecnologia:** Cabozantinibe
- **Indicação de uso:** Tratamento de pacientes adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol:** everolimus, maleato de sunitinibe, somatostatina, lutécio (octreotato tetraxetana [177 Lu]) e/ou quimioterapia.

O uso da cabozantinibe é eficaz/efetivo e seguro para o tratamento de adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias quando comparado ao placebo ou outra terapia ativa disponível na saúde suplementar?

P (população)	Pacientes adultos com tumores neuroendócrinos (TNE) pancreáticos (pNET) ou extrapancreáticos (epNET) bem diferenciados, não ressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.
I (intervenção)	Cabozantinibe administrado como monoterapia
C (comparadores)	Placebo ou comparadores ativos disponíveis no rol (everolimus, maleato de sunitinibe, somatostatina, lutécio (octreotato tetraxetana [177 Lu]) e/ou quimioterapia)
O (desfecho)	Primários: • Sobrevida global (SG). • Sobrevida livre de progressão (SLP). • Eventos adversos graves. Secundários: • Taxa de resposta completa. • Qualidade de vida. • Quaisquer eventos adversos.
T (tipos de estudos)	A busca priorizará ensaios clínicos randomizados (ECR). Na ausência de ECR suficientes serão considerados, sequencialmente: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivas e retrospectivas, estudos caso-controle e estudos de braço único.

Os PARECERISTAS incluíram um estudo, o CABINET , que avaliou a eficácia e a segurança do cabozantinibe comparado ao placebo:

- CABINET: ensaio clínico de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, pacientes com tumores neuroendócrinos bem ou moderadamente diferenciados, localmente avançados ou metastáticos, histologicamente confirmados, de origem extrapancreática ou pancreática.
- Um total de 203 participantes foram aleatoriamente designados para a coorte de tumores neuroendócrinos extrapancreáticos (134 no cabozantinibe e 69 no placebo) e 95 pacientes foram designados para a coorte de tumores neuroendócrinos pancreáticos (64 no cabozantinibe e 31 no placebo).

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Estudo	CABINET ^{15a-f} / NCT03375320)	
Publicação	Chan, 2025 ¹⁵	
País, cenário	Estados Unidos da América, 62 centros	
Desenho	Estudo clínico randomizado	
População (n)	Coorte extrapancreática Cabozantinibe n= 134 Placebo n= 69 Idade mediana Cabozantinibe: 66 (28-86) anos Placebo: 66 (30-82) anos Sexo Cabozantinibe: 74F (55%) Placebo: 31F (45%) Características clínicas: - Local primário do tumor: Gastrointestinal (52% cabozantinibe; 67% placebo); Pulmão (20% cabozantinibe; 17% placebo); Timo (4% cabozantinibe; 6% placebo); Pâncreas (3% cabozantinibe; 4% placebo); Outro (4% cabozantinibe; 3% placebo); sítio primário desconhecido (16% cabozantinibe; 3% placebo). - Grau do tumor: Grau 1 (28% cabozantinibe; 22% placebo); Grau 2 (64% cabozantinibe; 70% placebo); Grau 3 (6% cabozantinibe; 7% placebo); Desconhecido (2% cabozantinibe; 1% placebo). - Análogo de somatostatina concomitante: em 69% do grupo cabozantinibe e em 70% do grupo placebo. - Mediana de terapias sistêmicas anteriores (não incluindo análogo da somatostatina): 2 (1 a 6) em ambos os grupos.	Coorte pancreática Cabozantinibe n= 64 Placebo n= 31 Idade mediana Cabozantinibe: 60 (29-79) anos Placebo: 64 (39-79) anos Sexo Cabozantinibe: 27F (42%) Placebo: 13F (42%) Características clínicas: - Local primário do tumor: Pâncreas (97% cabozantinibe; 97% placebo); Gastrointestinal (3% cabozantinibe; 3% placebo). - Grau do tumor: Grau 1 (22% cabozantinibe; 22% placebo); Grau 2 (61% cabozantinibe; 61% placebo); Grau 3 (12% cabozantinibe; 10% placebo); Desconhecido (5% cabozantinibe; 6% placebo). - Análogo de somatostatina concomitante: em 55% do grupo cabozantinibe e em 55% do grupo placebo. - Mediana de terapias sistêmicas anteriores (não incluindo análogo da somatostatina): 3 (1 a 9) no grupo cabozantinibe e 2 (1 a 7) no grupo placebo.

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Estudo (Nº registro)	CABINET ^{15a-f} (NCT03375320)
Intervenção	Cabozantinibe 60 mg administrado por via oral uma vez ao dia - Coorte extrapancreática (n=134): a duração mediana do tratamento com cabozantinibe foi de 5,5 meses (variação de 0,2 a 32,4). A dose mediana diária foi de 38,4 mg de cabozantinibe. - Coorte pancreática (n=64): a duração mediana do tratamento com cabozantinibe foi de 8,3 meses (variação de 0,5 a 39,6). A dose mediana diária foi de 37,9 mg de cabozantinibe.
Comparador	Placebo administrado por via oral uma vez ao dia - Coorte extrapancreática (n=69): a duração mediana da exposição ao placebo foi de 2,8 meses (variação de 0,6 a 21,4). A dose diária mediana foi de 59,0 mg de placebo. - Coorte pancreática (n=31): a duração mediana da exposição ao placebo foi de 2,9 meses (variação de 0,5 a 11,2). A dose diária mediana foi de 56,9 mg de placebo.

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Estudo (Nº registro)	CABINET ^{15a-f} (NCT03375320)
Desfechos e time point de avaliação	<i>Desfecho primário:</i> Sobrevida livre de progressão, definido como o tempo desde a randomização até a progressão radiográfica da doença, de acordo com <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> (RECIST 1.1), ou morte por qualquer causa. A progressão foi avaliada a cada 12 semanas, por meio de imagens radiográficas. <i>Desfechos secundários:</i> 1. Resposta objetiva confirmada, definida como dois exames consecutivos apresentando resposta parcial comparável, de acordo com RECIST 1.1; 2. Sobrevida global, definida como o tempo desde a randomização até a morte por qualquer causa; 3. Segurança, severidade dos eventos adversos foi avaliada pelos pesquisadores utilizando os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos do National Cancer Institute, versão 5.0; 4. Qualidade de vida relacionada à saúde, avaliada com o uso do Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC QLQ-C30) e do questionário específico para Tumores Neuroendócrinos Gastrointestinais 21 (EORTC QLQ-GINET21). <i>Tempo de seguimento: a cada 12 semanas até a progressão (aproximadamente 60 meses de acompanhamento). O estudo começou em julho de 2018 e teve data de corte (cut-off) em 24 de agosto de 2023, a qual foi utilizada como data de corte para as análises finais do estudo. Após essa data, os pacientes do grupo placebo foram autorizados a cruzar para o tratamento com cabozantinibe (crossover).</i>
Principais critérios de inclusão e exclusão	<i>Inclusão:</i> (1) 18 anos ou mais de idade, com tumores neuroendócrinos bem ou moderadamente diferenciados, localmente avançados ou metastáticos, histologicamente confirmados, de origem extrapancreática ou pancreática; (2) graus tumorais da OMS de 1 a 3 (uma escala de três pontos, com 3 indicando tumores com maiores índices de proliferação); (3) apresentar progressão da doença, de acordo com os critérios RECIST 1.1, nos 12 meses anteriores à inclusão; (4) pontuação de desempenho do <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> de 0 a 2 (em uma escala de 0 a 5, com números mais altos refletindo maior incapacidade). 5. necessária progressão da doença ou um perfil de efeitos colaterais inaceitável que levasse à descontinuação de pelo menos uma linha de terapia aprovada pela <i>Food and Drug Administration</i> (FDA), dependendo do local do tumor primário. 6. tratamento concomitante com com análogos da somatostatina era permitido se a dose tivesse permanecido estável por pelo menos 2 meses antes da inclusão. 7. em novembro de 2020, o protocolo foi alterado para incluir terapias prévias específicas por subtipo tumoral — incluindo dotatato de Lu-177, everolimo ou sunitinibe. <i>Exclusão</i> Pacientes com carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado e aqueles com carcinoma neuroendócrino de alto grau sem especificação do status de diferenciação não foram elegíveis.
Financiamento	National Cancer Institute of the National Institutes of Health dos Estados Unidos e empresa farmacêutica Exelixis.

ESTUDO (Autor, ano)	SOBREVIDA GLOBAL
CABINET (Chan, 2025) ¹⁵	Coorte extrapancreática A mediana de sobrevida global foi de 21,9 (18,8 a 30,4) meses no grupo <u>cabozantinibe 60 mg</u> e de 19,7 (14,2 a 30,0) meses no grupo placebo. HR 0,86 (IC 95% 0,56 a 1,31). IC compatível com redução de 44% a aumento de 31% no risco de morte com o uso de cabozantinibe comparado ao placebo. O tempo médio de acompanhamento foi de 24,2 meses, com 60 mortes (45%, 60/134) no grupo cabozantinibe e 37 mortes (54%, 37/69) no grupo placebo. Coorte pancreática A mediana de sobrevida global foi de 40,0 (31,3-NE) meses no grupo <u>cabozantinibe 60 mg</u> e de 31,1 (23,4-NE) meses no grupo placebo. HR 0,95 (IC 95% 0,45 a 2,00). IC compatível com redução de 55% a aumento de 100% no risco de morte com o uso de cabozantinibe comparado ao placebo. O tempo médio de acompanhamento de sobrevivência foi de 23,1 meses, com 21 mortes (33%, 21/64) no grupo do cabozantinibe e 11 mortes (35%, 11/31) no grupo do placebo.

ESTUDO	SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO
CABINET (Chan, 2025) ¹⁵	Coorte extrapancreática
	A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 8,4 (7,6 a 12,7) meses no grupo cabozantinibe 60 mg e de 3,9 (3,0 a 5,7) meses no grupo placebo.
	HR 0,38 (IC 95% 0,25 a 0,59). IC compatível com uma redução de 41% até 75% no risco de progressão da doença em pacientes com o uso de cabozantinibe comparado ao placebo.
	O tempo médio de acompanhamento de progressão foi de 10,2 meses. Na data de corte, progressão ou morte ocorreu em 71 pacientes no grupo cabozantinibe (53%, 71/134) e 40 (58%, 40/69) no grupo placebo progrediram ou foram a óbito.
	Coorte pancreática
	A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 13,8 (9,2 a 18,5) meses no grupo cabozantinibe 60 mg e de 4,4 (3,0 a 5,9) meses no grupo placebo.
	HR 0,23 (IC 95% 0,12 a 0,42). IC compatível com redução de 58% a 88% no risco de progressão da doença com o uso de cabozantinibe comparado ao placebo.
	O tempo médio de acompanhamento de progressão foi de 13,8 meses. Na data de corte, progressão ou morte ocorreu em 32 pacientes no grupo cabozantinibe (50%, 32/64) e 25 (81%, 25/31) no grupo placebo.

ESTUDO	QUALIDADE DE VIDA
CABINET (Chan, 2025) ¹⁵	
	Coorte extrapancreática Após 60 semanas, a pontuação média da qualidade de vida (EORTC QLQ-C30; 0-100, escores mais altos indicam melhor qualidade de vida) foi de 75,1 com cabozantinibe versus 78,9 com placebo. A pontuação do EORTC QLQ-C30 permaneceu estável ao longo do tempo e foi semelhante nos dois grupos entre os pacientes que preencheram os questionários.
	Coorte pancreática Na semana 60, a média da pontuação de qualidade de vida EORTC QLQ-C30 (0-100; escores mais altos indicam melhor qualidade de vida) foi de 82,8 no grupo <u>cabozantinibe 60 mg</u>. Não há dados para o grupo placebo na semana 60. Na semana 48, no grupo placebo, a média foi de 84,8, valor referente a um único paciente. Não foi possível calcular a diferença de médias após 60 semanas, devido à ausência de dados para o grupo placebo.

Estudo	Quaisquer eventos adversos
CABINET (Chan, 2025) ¹⁵	Coorte extrapancreática Foram reportados quaisquer eventos adversos em 98% (130/132) pacientes no grupo <u>cabozantinibe 60 mg</u> , e 82% (55/67) pacientes no grupo placebo . RR 1,20 (IC95% (1,07 a 1,34) IC compatível com aumento de 7% a 34% na proporção de pacientes com quaisquer eventos adversos com cabozantinibe 60 mg comparada à placebo. No grupo cabozantinibe , os eventos adversos mais comuns foram fadiga (82/132; 62%), diarreia (74/132; 56%) e AST elevada (86%; 65/132). No grupo placebo, os eventos adversos mais comuns foram fadiga (28/67; 42%), diarreia (20/67; 30%) e hipertensão (13/67; 19%).
	Coorte pancreática Foram reportados quaisquer eventos adversos em 98% (62/63) pacientes no grupo <u>cabozantinibe 60 mg</u> , e 84% (26/31) pacientes no grupo placebo . RR 1,17 (IC95% 1,00 a 1,37) IC compatível com nenhum efeito (1,00) a aumento de 37% na proporção de pacientes com eventos adversos com o uso de cabozantinibe comparado ao placebo. No grupo cabozantinibe, os eventos adversos mais comuns foram fadiga (47/63; 75%), AST elevada (40/63; 63%) e ALT elevada (39/63; 62%). No grupo placebo, os eventos adversos mais comuns foram fadiga (10/31; 32%), aumento de aspartato aminotransferase (9/31; 29%) e aumento de alanina aminotransferase (9/31; 29%) .

Estudo)	Eventos adversos graves
CABINET (Chan, 2025) ¹⁵	Coorte extrapancreática Foram reportados eventos adversos graves (de grau 3 a 5) em 62% (82/132) pacientes no grupo cabozantinibe 60 mg , e 27% (18/67) pacientes no grupo placebo . RR 2,31 (IC95% 1,52 a 3,51) IC compatível com aumento de 52% a 251% na proporção de pacientes com eventos adversos graves com o uso de cabozantinibe comparado ao placebo. No grupo cabozantinibe, os eventos adversos graves mais comuns foram hipertensão (28/132; 21%), fadiga (17/132; 13%) e diarreia (14/132;11%). No grupo placebo, os eventos adversos graves mais comuns foram fadiga (5/67; 7%), diarreia (3/67; 4%) e hipertensão (2/67; 3%). Quatro pacientes no grupo cabozantinibe apresentaram um evento de grau 5 que foi considerado pelo menos possivelmente relacionado ao tratamento (hemorragia gástrica em um paciente, parada cardíaca em um paciente e causa da morte não especificada em dois pacientes).
	Coorte pancreática Foram reportados eventos adversos graves (de grau 3 ou 4) em 65% (41/63) pacientes no grupo cabozantinibe 60 mg , e 23% (7/31) pacientes no grupo placebo . RR 2,88 (IC95% 1,47 a 5,67) IC compatível com um aumento de 47% a 467% na proporção de pacientes com eventos adversos graves com o uso de cabozantinibe comparado ao placebo. No grupo <u>cabozantinibe 60 mg</u> , os eventos adversos graves mais comuns foram hipertensão (14/63; 22%), fadiga (7/63; 11%) e evento tromboembólico (7/63; 11%). No grupo placebo, os eventos adversos mais comuns foram os de hipertensão (3/31; 10%), fadiga (1/31; 3%) e náusea (1/31; 3%). Nenhum evento de grau 5 foi observado na coorte de tumores neuroendócrinos pancreáticos.

Risco de viés ou qualidade metodológica do estudo incluído na análise dos PARECERISTAS

- Os PARECERISTAS utilizaram a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane (Rob versão 1.0 e 2.0).
- Os PARECERISTAS penalizaram o estudo CABINET em relação aos dados incompletos, devido ao número significativo de exclusões e perdas de seguimento, caracterizando alto risco de viés de atrito.
- Os PARECERISTAS julgaram como incerto o risco de viés de performance e detecção para os desfechos de eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos, devido à falta de descrição do mascaramento dos participantes e dos avaliadores do desfecho, respectivamente.

	Geração de sequência de alocação	Sigilo de alocação	Mascaramento (participantes e equipe): Sobrevida global	Mascaramento (participantes e equipe): Sobrevida livre de progressão	Mascaramento (participantes e equipe): Taxa de resposta completa	Mascaramento (participantes e equipe): Qualidade de vida	Mascaramento (participantes e equipe): Eventos adversos graves	Mascaramento (participantes e equipe): Quaisquer eventos adversos	Mascaramento (avaliadores dos desfechos): Sobrevida global	Mascaramento (avaliadores dos desfechos): Sobrevida livre de progressão	Mascaramento (avaliadores dos desfechos): Taxa de resposta completa	Mascaramento (avaliadores dos desfechos): Qualidade de vida	Mascaramento (avaliadores dos desfechos): Eventos adversos graves	Mascaramento (avaliadores dos desfechos): Quaisquer eventos adversos	Dados incompletos dos desfechos: Sobrevida global	Dados incompletos dos desfechos: Sobrevida livre de progressão	Dados incompletos dos desfechos: Taxa de resposta completa	Dados incompletos dos desfechos: Qualidade de vida	Dados incompletos dos desfechos: Eventos adversos graves	Dados incompletos dos desfechos: Quaisquer eventos adversos	Relato seletivo dos desfechos	Outros vieses
CABINET	+	+	+	+		+	?	?	+	+		+	?	?	-	-		-	-	-	+	+

- Os PARECERISTAS avaliaram a certeza de evidências do ECR CABINET (Chan 2025¹⁵ e suplementos):
 - **Certeza da evidência moderada para o desfecho de sobrevida livre de progressão.**
 - **Certeza da evidência muito baixa para os desfechos de sobrevida global, qualidade de vida.**
 - **Certeza da evidência baixa para os desfechos de segurança em ambos os tipos de tumores.**
- As razões para redução na certeza da evidência estão relacionadas às limitações metodológicas do estudo, com alto ou incerto risco de viés em alguns domínios, imprecisão das estimativas de sobrevida global e pequeno tamanho amostral da análise de qualidade de vida.

- **CDA-AMC, Canadá:** Cabozantinibe foi recomendado para o tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos ou extrapancreáticos metastáticos quando houver progressão da doença ou efeitos colaterais inaceitáveis após pelo menos uma terapia anterior diferente de análogo da somatostatina e houver bom status de desempenho.
- **Scottish Medicines Consortium (SMC), Escócia:** recomendou o cabozantinibe no contexto de um acordo aprovado de Esquema de Acesso do Paciente (PAS) do NHSScotland.
- **NICE, Inglaterra:** Cabozantinibe está atualmente em análise pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
- **PBS, Austrália:** recomendou o cabozantinibe no tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos extra-pancreáticos bem diferenciados ou pancreáticos irressecáveis ou metastáticos, que progrediram após pelo menos uma terapia sistêmica prévia, exceto um análogo de somatostatina.
- Até o momento, não foram identificadas submissões à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec).

Resultados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- **Tipo de estudo:** custo-efetividade (modelo de sobrevida particionada)
- **Horizonte temporal:** 25,5 anos (início em 64,5 anos)
- **Comparador:** Cuidados usuais
- **Razão de custo-efetividade incremental:** Embora a avaliação econômica tenha demonstrado maior eficácia do cabozantinibe, as limitações metodológicas observadas comprometem a robustez dos resultados e restringem a generalização das conclusões.

Alterações em relação à UAT 179:

- O custo do cabozantinibe foi atualizado considerando um desconto comercial de 7,5% e de 1,5% aplicado para as apresentações de 60 mg e de 40 mg, respectivamente. Não foi oferecido desconto para a apresentação de 20 mg.
- Foi realizada uma análise utilizando a metodologia de múltiplas indicações: atualmente, no Rol, há disponibilidade do cabozantinibe para carcinoma de células renais e carcinoma diferenciado de tireoide. Foi apresentado um cenário que usa um modelo híbrido de precificação baseado na relação entre as diferentes indicações do tratamento. Nesse modelo, o desconto já aplicado às indicações que foram incorporadas gera uma redução adicional no custo do tratamento para pacientes com tumores neuroendócrinos. Quando considerada essa metodologia, a RCEI encontrada foi:
 - R\$ 310 mil/AVAQ (sem análise por múltiplas indicações R\$ 563 mil/AVAQ)
 - R\$ 210 mil/AVG (sem análise por múltiplas indicações R\$ 382 mil/AVG)
- No entanto, o ajuste foi realizado com base na demanda atual de caixas para tratamento de células renais e carcinoma diferenciado de tireoide, estimada com base em dados confidenciais do PROPONENTE. O uso de dados confidenciais impede a avaliação crítica dos parâmetros considerados.

Considerações sobre a AIO:

- ✓ As principais divergências entre proposta e RAC para o impacto incremental se devem às diferenças nos parâmetros de difusão, dosagem e custos associados adotados na proposta e no RAC.
- ✓ O RAC considerou uma projeção de participação de mercado mais acelerada por avaliar que o cabozantinibe representa uma nova alternativa terapêutica em um cenário com opções limitadas de tratamento.
- ✓ A proposta considerou separadamente os custos associados aos eventos adversos — estimados com base na frequência observada no estudo CABINET e em cálculos de microcusteio — e os custos relacionados ao acompanhamento clínico, como consultas, exames e uso de análogos de somatostatina. Já o RAC considerou apenas o custo de aquisição do medicamento, uma vez que os demais custos estariam igualmente presentes no cenário de cuidado usual.

Considerações sobre a AIO:

- ✓ O tempo em tratamento foi estimado pelo proponente por meio de curvas de descontinuação e de sobrevida, indicando que parte dos pacientes interromperia o uso antes do período máximo previsto, consumindo, portanto, quantidade do medicamento inferior a 60 mg/dia (CABINET). Na proposta, estimou-se que apenas 34% dos pacientes permaneceriam nessa dose (60 mg/dia), enquanto 17% usariam 40 mg/dia e 49% reduziriam para 20 mg/dia, resultando em uma dose média efetiva de 38,4 mg/dia e custo médio de R\$ 31.658,68 por ciclo de 28 dias.
- ✓ Os PARECERISTAS adotaram uma premissa mais conservadora e mantiveram a dose indicada em bula (60 mg/dia), visto que o estudo CABINET apresentou apenas a mediana e a proporção de pacientes que reduziram a dose, sem disponibilizar informações suficientes para permitir ajustes adicionais na análise. O tempo mediano de uso do tratamento utilizado na análise pelos PARECERISTAS foi de 12 meses.

Considerações sobre a AIO (novidade em relação à UAT 179):

- ✓ O PROPONENTE apresentou uma análise de cenário de múltiplas indicações. Foi calculada a potencial economia do desconto oferecido nas apresentações adquiridas para tratamento dos pacientes de câncer renal e de tireoide, indicações já incorporadas ao Rol da ANS. A economia foi reduzida no impacto orçamentário incremental do cenário projetado.
- ✓ Os PARECERISTAS, utilizando estimativas de consumo do TISS para 2024 e 2025, realizaram projeções de consumo para as demais indicações do cabozantinibe atualmente incorporadas ao Rol (carcinoma de células renais e câncer de tireoide). A partir dessa projeção, estimou-se a economia decorrente do desconto de 1,5% para a apresentação de 40 mg e de 7,5% para a de 60 mg nessas outras indicações. Foi apresentado o impacto orçamentário considerando esse cenário de economia estendida a múltiplas indicações.

Comparativo entre a proposta e o parecer

	Proposta	RAC
População elegível	129 pacientes	129 pacientes
Comparadores	Cuidados usuais (sem terapia anti-tumoral)	Cuidados usuais (sem terapia anti-tumoral)
Difusão	40% a 80% em 5 anos	70% a 90% em 5 anos
População tratada	Média de 221 pacientes/ano	Média de 99 pacientes/ano
Custos considerados	Custo do medicamento (cabozantinibe); custos de consultas e exames de seguimento; custos de tratamentos de suporte (incluindo análogos de somatostatina, quando aplicável); custos decorrentes da progressão e do tratamento paliativo; custos de eventos adversos	Custo do medicamento (cabozantinibe)
Impacto Incremental	Cenário 1: R\$ 103 milhões (média anual R\$ 20 milhões) Cenário 2: R\$ 45 milhões (média anual R\$ 9 milhões)	Cenário 1: R\$ 266 milhões (média anual R\$ 53 milhões) Cenário 2: R\$ 258 milhões (média anual R\$ 52 milhões)

Comparativo entre valores TISS e proposta de desconto

Apresentação	Valor CMED PF 18%	% desconto proposto	Valor CMED PF 18% com desconto	Valor TISS	% efetivo de desconto
20 mg	R\$ 22.368,24	0	-	R\$ 21.478,70	-
40 mg	R\$ 44.736,49	1,5	R\$ 44.065,44	R\$ 42.941,39	-
60 mg	R\$ 47.624,13	7,5	R\$ 44.052,32	R\$ 45.262,42	2,67

Valores TISS e CMED – abril/26

As **evidências** atualmente disponíveis são oriundas de um ECR (CABINET) que **comparou cabozantinibe a placebo** em pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos e pancreáticos. **O ECR** possui certeza de evidência variando de muito baixa a moderada.

- **Sobrevida global:** Efeito incerto. **Certeza da evidência muito baixa:** limitações metodológicas e imprecisão dos resultados.
- **Sobrevida livre de progressão:** Cabozantinibe provavelmente reduz o risco de progressão da doença quando comparado ao placebo. **Certeza da evidência moderada:** limitações metodológicas e imprecisão dos resultados.
- **Qualidade de vida:** Efeito incerto. A pontuação do EORTC QLQ-C30 permaneceu estável ao longo do tempo e foi semelhante nos dois grupos e tipos de tumores (epNET e pNET) entre os pacientes que preencheram os questionários. **Certeza da evidência muito baixa:** graves limitações metodológicas.

- **Eventos adversos graves:** Efeito incerto - **certeza da evidência baixa:** limitações metodológicas.
- **Quaisquer eventos adversos:** Efeito incerto - **certeza da evidência baixa:** limitações metodológicas.
- Não foram encontrados estudos avaliando diretamente cabozantinibe com as opções de tratamento disponíveis na saúde suplementar.

- Embora a avaliação econômica tenha demonstrado maior eficácia do cabozantinibe, as limitações metodológicas observadas comprometem a robustez dos resultados e restringem a generalização das conclusões. A principal limitação é o uso de dados confidenciais para ajuste da análise por múltiplas indicações.
- O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado foi de R\$ 266 milhões em cinco anos (média anual R\$ 53 milhões). No cenário alternativo, considerando as múltiplas indicações, o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 258 milhões em cinco anos (média anual R\$ 52 milhões). As estimativas consideraram difusão da tecnologia entre 70% a 90% e uma população média de 129 pacientes elegíveis, no período analisado.

Submissão	Anterior	Atual
UAT	179	213
Evidências científicas	ECR CABINET	Idem
Resultados dos desfechos	Ganho em SLP; sem benefício em SG; aumento de eventos adversos	Idem
Agências ATS	CDA, PBAC, SMC recomendam a incorporação. NICE ainda em análise	Idem
Limitações dos estudos	Limitações metodológicas e imprecisão dos resultados	Idem
AES	Sem desconto e múltiplas indicações: R\$ 566 mil/AVAQ R\$ 384 mil/AVG	Desconto comercial de 1,5% 40 mg e 7,5% 60 mg: R\$ 563 mil/AVAQ e R\$ 382 mil/AVG Desconto + metodologia de múltiplas indicações: R\$ 310 mil/AVAQ e R\$ 210 mil/AVG
AIO	Sem desconto e múltiplas indicações: R\$ 270,2 milhões em 5 anos (R\$ 54 milhões média anual)	Desconto comercial de 1,5% 40 mg e 7,5% 60 mg: R\$ 266 milhões em cinco anos (média anual R\$ 53 milhões) Desconto + metodologia de múltiplas indicações (TISS): R\$ 258 milhões em cinco anos (média anual R\$ 52 milhões)



 DISQUE ANS
0800 701 9656

 Formulário eletrônico
www.gov.br/ans

 Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS

 Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105

 [ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)  [@ANS_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)  [compay/ans_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)  [@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)  [ansreguladoraofi](https://www.youtube.com/ansreguladoraofi)



55ª Reunião Técnica da COSAÚDE

23/09/2026

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ADRIANO FERNANDES TEIXEIRA	SBOC
2	AILIME PERITO FEIBER HECK	COFFITO
3	ANA ZILLES SCHUCH	ANS
4	ANTONIO PAZIN FILHO	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DA INDÚSTRIA (CNI)
5	BEATRIZ AMARAL	ABRAMGE
6	BEATRIZZ TORRES	BIORED BRASIL
7	BIANCA FIDELIX ESPINDULA	SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA - SBPT
8	BRENDA PIRES GUMZ	BEAUFOR IPSEN
9	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
10	CARMEM LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	COFEN
11	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
12	CELINA BORGES MIGLIAVACA	INOVA HTA
13	CLAUDIA SOARES ZOUAIN	ANS
14	DANIEL BAAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS - CMB
15	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - DPE/RJ
16	DELMAR MUNIZ LOURENÇO JUNIOR	ICESP/HCFMUSP
17	FELIPE DIAS CARVALHO	ABIMED - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE TECNOLOGIA PARA SAÚDE
18	FLÁVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS
19	HELENA ESTEVES NEVES	INSTITUTO ONCOGUIA
20	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
21	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
22	JULIANA MARTINHO BUSCH	UNIDAS
23	LEONARDO MOTTA SOARES	ANS

24	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA (ABRALE)
25	LUCIANA GUERRA GALLO	ABRASCO
26	LUIZ CLAUDIO GONÇALVES DE CASTRO	SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA
27	LUIZ RICARDO TRINDADE BACELLAR	ANS
28	LUIZA LEAL DO NASCIMENTO COSTA	FENASAÚDE - CNSEG
29	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
30	MARCELO FERNANDES DE QUEIROZ	CNC
31	MARCOS HENRIQUE DA SILVA SANTOS	CRO RJ
32	MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
33	MARIANA MICHEL BARBOSA	UNIMED
34	MARTA SUNDFELD	ANS
35	MIRIAN CARVALHO LOPES	ANS
36	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
37	NINA VICTORIA MENEZES DE MELO DE OLIVEIRA	ABRALE - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA
38	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED DO BRASIL/ BH
39	SIMONE ASSUMPÇÃO PEROBA	CNC
40	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
41	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
42	TOMAZO FRANZINI	SOBED