Dados da UAT

Nº da UAT: 179

Tecnologia em saúde: levomalato de cabozantinibe

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

Tipo de tecnologia em saúde: Medicamento

Tipo de PAR: Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol

Procedimento/evento em saúde no Rol: -

No. da DUT: -

Fonte: FORMROL

Resumo Executivo

Contexto:

Os tumores neuroendócrinos são neoplasias raras originadas de células neuroendócrinas, comumente localizados no trato gastrointestinal, nos pulmões e no pâncreas. Apesar de frequentemente apresentarem crescimento lento e curso clínico indolente, uma parcela dos casos evolui para doença localmente avançada ou metastática, condição associada a elevada morbidade, necessidade de tratamento prolongado e incremento substancial dos custos e da demanda por recursos no sistema de saúde. Os tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos previamente tratados, foco do presente documento, não possuem perspectiva de cura; entretanto, podem ser tratados de forma paliativa para aumento de sobrevida, controle de sintomas e melhora da qualidade de vida. Em geral, o tratamento é estruturado em linhas terapêuticas progressivas, conforme a resposta ou resistência ao tratamento. O surgimento de novas lesões metastáticas, piora clínica ou identificação de crescimento das lesões indicam falha terapêutica. O cabozantinibe poderia ser uma opção terapêutica neste contexto.
A escolha terapêutica varia conforme o subtipo tumoral, estágio de invasão e a funcionalidade tumoral. Para tumores em estágio avançado ao diagnóstico, portanto, irressecáveis, estão indicadas terapias medicamentosas, como análogos de somatostatina (SSA, somatostatin analogues), terapia de radionuclídeos receptores peptídicos (PRRT, peptide receptor radionuclide therapy, como lutécio [177 Lu]), terapias alvo, quimioterapia e imunoterapia, as quais objetivam o controle sintomático e da progressão tumoral.
Na saúde suplementar do Brasil, o tratamento com antineoplásicos orais está previsto na Diretriz de Utilização (DUT) no 64 (Terapia Antineoplásica Oral para o tratamento do Câncer). A proposta de inclusão de cabozantinibe nesta DUT é de acordo com a seguinte indicação de uso: Pacientes adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.

Tecnologia em saúde:

O cabozantinibe é um inibidor de múltiplos receptores de tirosina-quinase, incluindo os receptores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, vascular endothelial growth fator), receptores da família TAM (Tyro3, Axl, Mer) e fator de crescimento de hepatócitos (HGF, hepatocyte growth factor), frequentemente superexpressos em células tumorais.47 Os receptores de tirosina-quinase são responsáveis por promover crescimento tumoral, angiogênese, resistência às terapias oncológicas e progressão metastática. Na terapia com cabozantinibe, os estímulos indutores e compensatórios de estímulo ao crescimento e à disseminação tumoral são inibidos, controlando o crescimento tumoral.
Indicação aprovada na Anvisa: É indicado para o tratamento de pacientes adultos com tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNEp) ou tumores neuroendócrinos extrapancreáticos (TNEep) bem diferenciados/não ressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados.
Indicação proposta pelo PROPONENTE: Pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.

Tecnologia alternativa:

Para tumores em estágio avançado ao diagnóstico, portanto, irressecáveis, estão indicadas terapias medicamentosas, como análogos de somatostatina (SSA, somatostatin analogues), terapia de radionuclídeos receptores peptídicos (PRRT, peptide receptor radionuclide therapy, como lutécio [177 Lu]), terapias alvo, quimioterapia e imunoterapia, as quais objetivam o controle sintomático e da progressão tumoral.
Tecnologias alternativas disponíveis no Rol: everolimus, maleato de sunitinibe, somatostatina, lutécio (octreotato tetraxetana [177 Lu]) e/ou quimioterapia.

Síntese das evidências científicas:

O ECR incluído pelos PARECERISTAS avaliou a eficácia e a segurança do cabozantinibe comparado ao placebo. As características do estudo incluído foram extraídas de uma publicação (Chan, 2025 e suplementos) referente ao estudo CABINET: ensaio clínico de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança do cabozantinibe na dose de 60 mg administrada por via oral, uma vez ao dia, em 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). O número de pacientes considerados na população de análise para os desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão no RAC, considerando as duas coortes (pNET e epNET) foi de 198 no grupo cabozantinibe e 100 no grupo placebo. Para os desfechos de segurança, a população em análise no RAC foi de 195 no grupo cabozantinibe e 98 no grupo placebo. Para o desfecho de qualidade de vida, foram considerados 149 no grupo cabozantinibe e 83 no grupo placebo. O desfecho da taxa de resposta completa não foi avaliado pelo estudo CABINET.
Resultados do ECR CABINET (período de acompanhamento de até 60 meses), nos pacientes com tumores extrapancreáticos: ¿
A estimativa pontual indicou uma redução de 14% no risco de morte no grupo cabozantinibe em comparação ao placebo, com um intervalo de confiança compatível com redução de 44% a aumento de 31% (HR 0,86; IC 95% 0,56 a 1,31). A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas, com penalização no domínio risco de viés de atrito e devido à imprecisão dos resultados. ¿
A estimativa pontual indicou uma redução de 62% no risco de progressão da doença no grupo cabozantinibe em comparação ao placebo, com um intervalo de confiança compatível com redução de 41% a 75% (HR 0,38; IC 95% 0,25 a 0,59). A certeza da evidência foi classificada como baixa devido às limitações metodológicas, com penalização no domínio risco de viés de atrito, e devido à imprecisão dos resultados. ¿
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. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas, com penalização no domínio risco de viés de atrito, risco de viés de performance, risco de viés de detecção e devido à imprecisão. ¿
A estimativa pontual indicou um aumento de 131% na proporção de pacientes que apresentaram eventos adversos graves no grupo cabozantinibe em comparação ao placebo, com um intervalo de confiança compatível com um aumento de 52% a 251% (RR 2,31; IC 95% 1,52 a 3,51). A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas, com penalização no domínio risco de viés de atrito, risco de viés de performance, risco de viés de detecção e devido à imprecisão. ¿A estimativa pontual indicou um aumento de 20% na proporção de pacientes que apresentaram quaisquer eventos adversos no grupo cabozantinibe em comparação ao placebo, com um intervalo de confiança compatível com aumento de 7% a 34% (RR 1,20; IC 95% 1,07 a 1,34). A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas, com penalização no domínio risco de viés de atrito, risco de viés de performance, risco de viés de detecção e devido à imprecisão. CONTINUA EM OBS.

Síntese das informações econômicas:

O proponente apresentou um estudo de custo-efetividade e seus resultados apontaram para superioridade de cabozantinibe em termos de eficácia com altos custos adicionais, implicando elevadas razões de custo-efetividade incrementais – RCUI de R$ 566 mil / AVAQ e RCEI de R$ 384 mil por AVG, na comparação com os cuidados usuais. As limitações metodológicas identificadas fragilizam a robustez dos resultados e restringem a possibilidade de generalização das conclusões.

As principais divergências entre proposta e RAC para o impacto incremental se devem às diferenças nos parâmetros de difusão adotados pelo proponente e 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. O impacto

orçamentário incremental médio anual estimado no RAC foi de R$ 54 milhões para uma população elegível de 124 pacientes e difusão de 70% no ano 1 chegando a 90% no ano 5.

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.

O proponente considerou que nem todos os pacientes manteriam a dose completa de 60 mg/dia de cabozantinibe durante todo o tratamento (CABINET). Estimou-se que apenas 34% permaneceriam nessa dose, enquanto 17% usariam 40 mg e 49% reduziriam para 20 mg, resultando em uma dose média efetiva de 38,4 mg/dia e custo médio de R$ 31.658,68 por ciclo de 28 dias (vs R$ R$ 43.377,75 por 28 dias calculado no RAC, com base em 60mg/dia).

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 60mg/dia.

Capacidade instalada:

Existente

Análise técnica:

Ver campo "Evidencias"

Proposta técnica:

Não recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral levomalato de cabozantinibe para o tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.

Considerações finais:

Motivação:
As evidências atualmente disponíveis sobre eficácia e segurança de cabozantinibe em pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos e pancreáticos são oriundas de um ensaio clínico randomizado (CABINET), que comparou o medicamento a placebo.

Quanto aos desfechos analisados, têm certeza da evidência variando de baixa a muito baixa, como segue: efeito incerto para sobrevida global, qualidade de vida e eventos adversos (certeza muito baixa); e pode reduzir o risco de progressão da doença (certeza baixa).

As incertezas sobre o efeito de cabozantinibe quando comparado a placebo derivam de limitações metodológicas (alto risco de viés de atrito e risco incerto de viés de detecção e de performance) e da imprecisão dos resultados. Note-se que os dados analisados são provenientes de um ensaio clínico com pequeno tamanho amostral e que a direção e a magnitude das estimativas de efeito poderão ser modificadas por evidências de estudos futuros.

Quanto à avaliação econômica em saúde apresentada pelo proponente, seus resultados apontaram para superioridade de cabozantinibe em termos de eficácia com altos custos adicionais, implicando elevadas razões de custo-efetividade incrementais - R$ 566 mil por ano de vida ajustado pela qualidade adicionado (AVAQ) e R$ 384 mil por ano de vida ganho (AVG), na comparação com os cuidados usuais. O impacto orçamentário incremental médio anual estimado no RAC foi de R$ 54 milhões para uma população elegível de 124 pacientes ao ano, tendo sido considerada a difusão de 70% no ano 1 chegando a 90% no ano 5.

Participação Social

Registros dos mecanismos de participação social

Tipo	Número	Data	URL
Reunião técnica	46	25/11/25	https://www.youtube.com/watch?v=aIE6UX08soI&t
Consulta pública	166	11/12/25	https://componentes-portal.ans.gov.br/link/ConsultaPublica/166
Audiência pública	62	18/12/25	https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/audiencias-publicas/audiencias-publicas-realizadas-1/audiencia-publica-no-62
Reunião técnica	47	27/01/26	https://www.youtube.com/watch?v=IE-exgIV1yw

Recomendação preliminar

RP - Nota Técnica de Recomendação Preliminar

Descrição RP:

Não recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral levomalato de cabozantinibe para o tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.

Situação da RP, conforme NTRP:

RP- Desfavorável a PAR

Observações:

Motivação:
As evidências atualmente disponíveis sobre eficácia e segurança do Cabozantinibe são oriundas de um ECR (CABINET) que o comparou ao placebo em pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos e pancreáticos. O ECR apresentou certeza de evidência variando de muito baixa a baixa:

Sobrevida global: Efeito incerto. Certeza da evidência muito baixa: limitações metodológicas e imprecisão dos resultados.

Sobrevida livre de progressão: Cabozantinibe pode reduzir o risco de progressão da doença quando comparado ao placebo. Certeza da evidência baixa: limitações metodológicas e imprecisão dos resultados.

Qualidade de vida: Efeito incerto. Certeza da evidência muito baixa: limitações metodológicas e imprecisão dos resultados.

Eventos adversos graves e Quaisquer eventos adversos: Efeito incerto - certeza da evidência muito baixa: limitações metodológicas e imprecisão dos resultados.

Não foram encontrados estudos avaliando diretamente cabozantinibe com as opções de tratamento disponíveis na saúde suplementar.

De forma geral, os resultados indicam incertezas sobre o efeito de cabozantinibe comparado a placebo, devido à imprecisão das estimativas e limitações metodológicas (alto risco de viés de atrito e risco incerto de viés de detecção e de performance). Destaca-se que os dados analisados são provenientes de um ECR, com pequeno tamanho amostral. A direção e a magnitude dessas estimativas de efeito podem ser modificadas por evidências de estudos futuros.

Além disso, faltam elementos que esclareçam sobre a linha de cuidado para pacientes adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.

Quanto à avaliação econômica em saúde apresentada pelo proponente, seus resultados apontaram para superioridade de cabozantinibe em termos de eficácia com altos custos adicionais, implicando elevadas razões de custo-efetividade incrementais – RCUI de R$ 566 mil / AVAQ e RCEI de R$ 384 mil por AVG, na comparação com os cuidados usuais.

O impacto orçamentário incremental médio anual estimado no RAC foi de R$ 54 milhões para uma população elegível de 124 pacientes e difusão de 70% no ano 1 chegando a 90% no ano 5.

RP - Deliberação DICOL

Deliberação DICOL quanto à RP:

RP aprovada, conforme NTRP

RP - Participação Social

Quanto à submissão da RP a mecanismo de participação social:

A RP foi submetida a mecanismo de participação social. A análise das contribuições não motivou alteração de RP

Recomendação final

RF - Nota Técnica de Recomendação Final

Descrição da RF:

Não recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral levomalato de cabozantinibe para o tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.

Situação da RF, conforme NTRF:

RF- Acatar a PAR

Observações:

Motivação:
As evidências atualmente disponíveis sobre eficácia e segurança de cabozantinibe em pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos e pancreáticos são oriundas de um ensaio clínico randomizado (CABINET), que comparou o medicamento a placebo.

Quanto aos desfechos analisados, têm certeza da evidência variando de baixa a muito baixa, como segue: efeito incerto para sobrevida global, qualidade de vida e eventos adversos (certeza muito baixa); e pode reduzir o risco de progressão da doença (certeza baixa).

As incertezas sobre o efeito de cabozantinibe quando comparado a placebo derivam de limitações metodológicas (alto risco de viés de atrito e risco incerto de viés de detecção e de performance) e da imprecisão dos resultados. Note-se que os dados analisados são provenientes de um ensaio clínico com pequeno tamanho amostral e que a direção e a magnitude das estimativas de efeito poderão ser modificadas por evidências de estudos futuros.

Quanto à avaliação econômica em saúde apresentada pelo proponente, seus resultados apontaram para superioridade de cabozantinibe em termos de eficácia com altos custos adicionais, implicando elevadas razões de custo-efetividade incrementais – R$ 566 mil por ano de vida ajustado pela qualidade adicionado (AVAQ) e R$ 384 mil por ano de vida ganho (AVG), na comparação com os cuidados usuais. O impacto orçamentário incremental médio anual estimado no RAC foi de R$ 54 milhões para uma população elegível de 124 pacientes ao ano, tendo sido considerada a difusão de 70% no ano 1 chegando a 90% no ano 5.

RF - Deliberação DICOL

Deliberação DICOL quanto a RF:

RF aprovada, conforme NTRF

Decisão da DICOL:

Não incorporar nova tecnologia/indicação de uso

Anexos

Deliberações Dicol

Nome do documento	Nº da Reunião DICOL	Data da Reunião DICOL	Nº Processo SEI	Nº Documento
NTRP nº 52/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO	631ª REUNIÃO ORDINÁRIA DE DIRETORIA COLEGIADA	05/12/25 00:00	3391.0.058550202571	34515119
NTRF nº 4/2026/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO	3ª REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA DE DIRETORIA COLEGIADA	13/02/26 00:00	3391.0.058550202571	35001920