

Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e
Eventos em Saúde

Levomalato de cabozantinibe para pacientes com
tumores neuroendócrinos bem diferenciados,
irressecáveis, localmente avançados ou
metastáticos, previamente tratados com duas ou
mais terapias

Este *template* foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, como entrega do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, desenvolvido no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), triênio 2021-23. O *template* foi elaborado a partir do modelo utilizado durante o processo de atualização do rol da ANS 2019/2020, e considerando as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos¹, de revisões sistemáticas², de avaliações econômicas³ e de análises de impacto orçamentário⁴.

Em 2024, na vigência do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, PROADI-SUS triênio 2024-26, o *template* foi atualizado para contemplar necessidades identificadas ao longo dos três anos da sua utilização. A versão atual foi reformatada e os seguintes componentes foram adicionados: resumo em linguagem acessível, resumo em inglês, resumo em espanhol, conteúdo sobre o processo de participação social referente à tecnologia, incluindo contribuições provenientes de consultas e audiências públicas, bem como dos debates realizados no âmbito das reuniões da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar (Cosaúde).

A necessidade de atualizações do conteúdo e do formato deste relatório será analisada continuamente pela ANS.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

Levomalato de cabozantinibe para pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irresssecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias

São Paulo - SP

Outubro/ 2025

Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO	7
2. CONTEXTUALIZAÇÃO	7
3. RESUMO EXECUTIVO	8
4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL	19
5. CONDIÇÃO CLÍNICA	20
5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	20
5.2. Tratamento recomendado	22
6. TECNOLOGIA	23
6.1. Fluxograma da linha de cuidado	24
6.2. Descrição	25
6.3. Ficha técnica	25
7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA	31
7.1. Pergunta estruturada	31
7.2. Critérios de elegibilidade	33
7.3. Busca por evidências	35
7.4. Seleção de estudos e extração de dados	41
7.5. Resultados	47
7.5.1 Características dos estudos incluídos	47
7.5.2 Resultados dos estudos incluídos	53
7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos	63
7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências	71
7.6 Discussão e conclusões	76
7.7 Elementos pós-texto	83
8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	83
8.1 Métodos	84
8.2 Resultados	88
8.3 Discussão e conclusões	90
8.4 Elementos pós-texto	91
9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	93
9.1 Métodos	93
9.2 Resultados	100
9.3 Discussão e conclusões	105
9.4 Elementos pós-texto	106
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	107
10.1 Avaliação por outras agências de ATS	107
10.2 Considerações sobre a implementação	108
10.3. Conclusões	109
11. REFERÊNCIAS	111

ANEXOS EXTERNOS

- *Checklist* de análise crítica: avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- *Checklist* de análise crítica: análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos pareceristas.
- Declaração de potenciais conflitos de interesses.
- Resumo Executivo em outros idiomas (inglês e espanhol).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE.

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.

Figura 3. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

Figura 4. Risco de viés ou qualidade metodológica do estudo incluído na análise dos PARECERISTAS.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

Quadro 2. Resumo executivo.

Quadro 3. Participação social e recomendações preliminar e final.

Quadro 4. Resumo em linguagem acessível (250 palavras).

Quadro 5. Ficha técnica da tecnologia.

Quadro 6. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 7. Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 8. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 9. Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 10. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 11. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 12. Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 13. Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 14. Características do estudo incluído na análise dos PARECERISTAS.

Quadro 15. Resultados dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 16. Resultados do estudo incluído na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia em pacientes com tumores neuroendócrinos bem ou moderadamente diferenciados, localmente avançados ou metastáticos, histologicamente confirmados, de origem extrapancreática ou pancreática.

Quadro 17. Resultados do estudo incluído na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança em pacientes com tumores neuroendócrinos bem ou moderadamente diferenciados, localmente avançados ou metastáticos, histologicamente confirmados, de origem extrapancreática ou pancreática.

Quadro 18. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Quadro 19. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 21. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise dos PARECERISTAS, para pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos ou pancreáticos bem ou moderadamente diferenciados, não ressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.

Quadro 22. Componentes da discussão e das conclusões.

Quadro 23. Componentes dos elementos pós-texto.

Quadro 24. Parâmetros da avaliação econômica.

Quadro 25. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Quadro 26. Razão de custo-efetividade e utilidade incremental da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Quadro 27. Componentes da discussão e conclusões.

Quadro 28. Elementos pós-texto.

Quadro 29. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 30. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 31. Progressão estimada de participação no mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 32. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 33. Resumo dos resultados da AIO.

Quadro 34. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 35. Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 36. Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 37. Componentes da discussão e das conclusões.

Quadro 38. Elementos pós-texto.

Quadro 39. Avaliação de outras agências de ATS.

1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, à custo-efetividade e ao impacto orçamentário do LEVOMALATO DE CABOZANTINIBE PARA PACIENTES COM TUMORES NEUROENDÓCRINOS BEM DIFERENCIADOS, IRRESSECÁVEIS, LOCALMENTE AVANÇADOS OU METASTÁTICOS, PREVIAMENTE TRATADOS COM DUAS OU MAIS TERAPIAS, visando avaliar a INCORPORAÇÃO DE NOVA INDICAÇÃO DE USO NO ROL.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

Nº de Protocolo (PAR)	Nº da Unidade de Análise Técnica (UAT)	Proponente
2025.2.000290	UAT179	Beafour IPSEN Farmacêutica Ltda

2. CONTEXTUALIZAÇÃO

Não há.

3. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo executivo.

TECNOLOGIA	
<i>Cabozantinibe</i>	
INDICAÇÃO	
Tratamento de pacientes adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.	
INTRODUÇÃO	
<p>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.</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20252000290_PTC - Revisão Sistemática, página 4 e 16]</p>	
PERGUNTA ESTRUTURADA	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>P: Adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, localmente avançado ou metastático, previamente tratados com duas ou mais terapias</p> <p>I: Cabozantinibe, conforme posologia recomendada em bula</p> <p>C: Placebo ou ausência de comparador</p> <p>O: Desfechos</p>	<p>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.</p> <p>I (intervenção): Cabozantinibe administrado como monoterapia.</p>

<p>Primários:</p> <p>-Eficácia: sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta objetiva</p> <p>-Segurança: eventos adversos graves, descontinuação devido a eventos adversos</p> <p><u>Outros desfechos</u> de relevância clínica (como duração da resposta, qualidade de vida, eventos adversos, entre outros) apresentados pelos estudos incluídos também foram descritos.</p> <p>S: Estudos clínicos de intervenção (randomizados ou não, comparados ou não), revisões sistemáticas.</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, página 31]</p>	<p>C (comparadores): Placebo ou comparadores ativos disponíveis no rol (everolimus, maleato de sunitinibe, somatostatina, lutécio (octreotato tetraxetana [177 Lu]) e/ou quimioterapia).</p> <p>O (desfecho):</p> <p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sobrevida global (SG). ○ Sobrevida livre de progressão (SLP). ○ Eventos adversos graves. <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Taxa de resposta completa. ○ Qualidade de vida. ○ Quaisquer eventos adversos. <p>S (desenhos 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.</p>
EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA	
PROponente	
<p><i>“ (...) foram incluídas na revisão sistemática 4 publicações, referentes a 2 estudos: o ensaio clínico randomizado de fase III, controlado por placebo, CABINET (NCT03375320); e o estudo de braço único de fase II reportado por Chan e colaboradores (2018; NCT01466036). (...) No estudo CABINET, foram incluídos 298 pacientes (95 com tumores pancreáticos e 203 com tumores extrapancreáticos). No estudo NCT01466036, foram incluídos 61 pacientes (20 com tumores pancreáticos e 41 com tumores extrapancreáticos). Ambos os estudos apresentaram baixo risco de viés e alta qualidade metodológica. No estudo CABINET, a SLP mediana foi significativamente superior com cabozantinibe em comparação ao placebo: 13,8 vs. 4,4 meses em tumores pancreáticos (hazard ratio [HR] 0,23; valor-p < 0,001) e 8,4 vs. 3,9 meses em tumores extrapancreáticos (HR 0,38; valor-p < 0,001). Dados do estudo NCT01466036 reforçam esses achados, com SLP mediana de 31,4 meses para tumores extrapancreáticos e 21,8 meses para</i></p>	

tumores pancreáticos. Quanto à SG, o estudo CABINET mostrou tendência favorável, embora sem significância estatística: SG mediana de 40,0 meses vs. 31,1 meses (tumores pancreáticos) e 21,9 vs. 19,7 meses (tumores extrapancreáticos). Evidencia-se a imaturidade dos dados de SG no momento da análise, e que, para este desfecho, houve influência do crossover de pacientes que estavam recebendo placebo e passaram a receber cabozantinibe. O estudo NCT01466036 mostrou SG mediana superior a 36 meses em pacientes tratados com cabozantinibe (37,3 meses para tumores pancreáticos e 36,1 meses para tumores extrapancreáticos). A taxa de resposta tumoral parcial com cabozantinibe foi de 19% para tumores pancreáticos e 5% para extrapancreáticos no estudo CABINET, contra 0% nos respectivos grupos placebo. No estudo NCT01466036, a taxa de resposta parcial foi de 15% nos dois grupos, e a taxa de doença estável foi de 75% em pacientes com tumores pancreáticos e 63% em pacientes com tumores extrapancreáticos. Quanto à segurança, os dados do estudo CABINET indicaram que eventos adversos grau 3 ou maior ocorreram em 65% (tumores pancreáticos) e 62% (tumores extrapancreáticos) dos pacientes tratados com cabozantinibe, versus 23% e 27%, respectivamente, no grupo placebo. (...)”

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, páginas 5 e 6]

PARECERISTAS

As evidências clínicas são oriundas de um ECR (CABINET)¹⁵, que avaliou a eficácia e a segurança do cabozantinibe *versus* placebo, em pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos ou pancreáticos bem ou moderadamente diferenciados, não ressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.

Pelos resultados do ECR CABINET¹⁵ observou-se que o tratamento com cabozantinibe, no período de acompanhamento de até 60 meses, nos pacientes com **tumores extrapancreáticos**:

- o 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.
- o 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.

- o 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.
 - o 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.
 - o 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.
- Pelos resultados do ECR CABINET¹³ observou-se que o tratamento com cabozantinibe, no período de acompanhamento de até 60 meses, nos pacientes com **tumores pancreáticos**:
 - o A estimativa pontual indicou uma redução de 5% no **risco de morte** no grupo cabozantinibe em comparação ao placebo, com um intervalo de confiança compatível com redução de 55% a aumento de 100% (HR 0,95; IC 95% 0,45 a 2,00). 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.
 - o A estimativa pontual indicou uma redução de 77% no risco de **progressão da doença**, em comparação ao placebo, com um intervalo de confiança compatível com redução de 58% a 88% (HR 0,23; IC 95% 0,12 a 0,42). 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.

- o Após 60 semanas, a média da pontuação de **qualidade de vida** (EORTC QLQ-C30) foi de 82,8 no grupo cabozantinibe. No grupo placebo o valor não foi estimado, pois nenhum paciente teve seguimento na semana 60. 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.
 - o A estimativa pontual indicou um aumento de 188% na proporção de pacientes que apresentaram **eventos adversos graves** no grupo cabozantinibe em comparação ao placebo, com um intervalo de confiança compatível com aumento de 47% a 467% (RR 2,88; IC 95% 1,47 a 5,67). 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.
 - o A estimativa pontual indicou um aumento de 17% na proporção de pacientes que apresentaram **quaisquer eventos adversos** no grupo cabozantinibe em comparação ao placebo, com um intervalo de confiança compatível com nenhum efeito até aumento de 37% (RR 1,17; IC 95% 1,00 a 1,37). 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.
- O desfecho da taxa de resposta completa não foi avaliado.
 - Para o desfecho da qualidade de vida no grupo com tumores pancreáticos, no período de 60 semanas, os dados disponibilizados no estudo Chan 2025¹⁵ e seus suplementos não permitiram o cálculo de medidas sumárias (diferença de médias) e seus intervalos de confiança. Além disso, os dados da pontuação no período de 60 semanas são provenientes de um pequeno número de participantes, com perda de seguimento significativa. Também não foi descrito se houve mascaramento dos participantes, equipe e avaliadores dos desfechos (viés de performance e detecção incertos). Devido a essas limitações, a certeza de evidências foi julgada como muito baixa para ambos os tipos de tumores. Nesses casos, as estimativas numéricas são limitadas e futuros estudos podem mudá-las

substancialmente. A estimativa de efeito e a certeza da evidência impactarão na tomada de decisão.	
AVALIAÇÃO ECONÔMICA	
<ul style="list-style-type: none"> ● O PROPONENTE apresentou uma avaliação de custo-efetividade do cabozantinibe, na perspectiva da saúde suplementar brasileira, utilizando um modelo de sobrevida particionada (pré-progressão, progressão e óbito), horizonte temporal de 25,5 anos (censura aos 90 anos) e taxa de desconto anual de 5%. ● Os dados clínicos foram majoritariamente obtidos de um ensaio clínico de fase III que comparou cabozantinibe ao placebo. A robustez do modelo foi testada por análises de sensibilidade determinísticas e probabilística. ● Nos resultados, o cabozantinibe apresentou maior custo total (R\$ 573.823,50) e maior efetividade (1,832 AVAQs; 2,224 anos de vida) em comparação aos cuidados usuais (R\$ 206.351,88; 1,183 AVAQs; 1,328 anos). Isso resultou em RCU de R\$ 566.382,95 por AVAQ ganho (incremento de 0,649 AVAQs) e RCEI de R\$ 384.192,01 por ano de vida ganho (incremento de 0,956 anos). ● Embora a avaliação econômica tenha indicado superioridade do cabozantinibe em termos de eficácia, os custos adicionais implicaram razões de custo-efetividade incrementais elevadas. As limitações metodológicas identificadas fragilizam a robustez dos resultados e restringem a possibilidade de generalização das conclusões. 	
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
A análise efetuada pelo PROPONENTE estimou que o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do cabozantinibe na perspectiva da saúde suplementar, foi de R\$ 82.828.002,24 (média anual de R\$ 16.565.600,45) em comparação com cuidado usual, considerando uma difusão do cabozantinibe de 30% a 70% e média de população elegível de aproximadamente 126 participantes no período de cinco anos.	Na reanálise do impacto orçamentário, os PARECERISTAS consideraram o cenário de referência sem custo, tendo em vista que todos os custos contemplados no cuidado usual estariam também no cenário alternativo. No cenário projetado 1, o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do cabozantinibe na perspectiva da saúde suplementar, foi de R\$ 270.221.628,82 (média anual de R\$ 54.044.325,76) em comparação ao cenário atual. Essa estimativa considerou uma taxa de difusão do cabozantinibe de 70% a 90% uma média de 124 pacientes elegíveis por ano no período de cinco anos.

EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL	
Proponente	Pareceristas
<p><i>“Foi realizada busca por recomendações de agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde sobre o uso do cabozantinibe no tratamento de tumores neuroendócrinos. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Inglaterra e País de Gales) está conduzindo avaliação da tecnologia para pacientes com doença avançada que progrediram após tratamento prévio, com publicação final prevista para novembro de 2025. No Canadá, a Canada’s Drug Agency/L’Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) está em fase de elaboração do escopo para análise da mesma indicação. Não foram identificadas avaliações ativas ou concluídas por outras agências consultadas: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, Austrália), Scottish Medicines Consortium (SMC, Escócia) e Haute Autorité de Santé (HAS, França).”</i></p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, página 7]</p>	<p>A tecnologia foi analisada pelo Canada’s Drug Agency (CDA-AMC) e foi recomendada para o tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos ou extrapancreáticos metastáticos se o grau do tumor for consistente com o grau tumoral 1 a 3 da Organização Mundial da Saúde (OMS), houver documentação histológica de tumor neuroendócrino de pâncreas, gastrointestinal, pulmão, timo ou sítio primário desconhecido, 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.</p> <p>O cabozantinibe está atualmente em análise pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Até o momento, não foram identificadas submissões à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) no Brasil, ao Scottish Medicines Consortium (SMC), na Escócia, nem à Haute Autorité de Santé (HAS), na França. Não foi possível confirmar se há ou não submissões feitas ao Pharmaceutical Scheme (PBS), na Austrália (inacessibilidade do site).</p>
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
Proponente	Pareceristas
<p>“A eficácia e segurança do cabozantinibe foram evidenciadas principalmente no estudo CABINET, um ensaio fase III independente e</p>	<p>As evidências são oriundas de um ECR (CABINET)¹⁵ que comparou o cabozantinibe ao placebo em pacientes com tumores</p>

<p>financiado com recursos públicos americanos, sem financiamento pelo fabricante da molécula, demonstrando o interesse científico e clínico do uso de cabozantinibe nessa população, e o estudo foi interrompido precocemente em função da votação unânime do Comitê de Monitoramento de Dados de Segurança para interrupção do estudo em função da eficácia já demonstrada, permitindo assim que pacientes do grupo placebo pudessem ter a possibilidade de fazer o uso de cabozantinibe. O medicamento demonstrou benefício consistente, com aumento significativo na SLP e taxas de resposta tumoral superiores ao placebo. A SG apresentou tendência favorável o cabozantinibe, ainda que sem significância estatística, o que é esperado em razão da natureza indolente da doença, da imaturidade dos dados e do tratamento com cabozantinibe de pacientes após a progressão da doença. O perfil de segurança foi considerado adequado, com baixa taxa de descontinuação, o que reforça sua aplicabilidade clínica. (...) Apesar de representar uma restrição frente à bula (que não especifica o número de tratamentos prévios que devam anteceder a terapia com cabozantinibe), essa definição prioriza justamente os casos com maiores necessidades médicas não atendidas, promovendo o melhor equilíbrio entre a sustentabilidade do sistema e a resolução de demandas relevantes em saúde.</p> <p>Ao focar nos pacientes com 2 ou mais tratamentos prévios, a estratégia visa</p>	<p>neuroendócrinos extrapancreáticos e pancreáticos avançados. O ECR¹⁵ possui certeza de evidência variando de muito baixa a baixa.</p> <p><u>Sobrevida global cabozantinibe versus placebo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • O efeito do cabozantinibe na sobrevida global é incerto (epNET: HR 0,86; IC 95% 0,56 a 1,31/ pNET: HR 0,95; IC 95% 0,45 a 2,00). A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão dos resultados. <p><u>Sobrevida livre de progressão cabozantinibe versus placebo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • A evidência sugere que o cabozantinibe pode reduzir o risco de progressão da doença quando comparado ao placebo (epNET: HR 0,38; IC 95% 0,25 a 0,59/ pNET: HR 0,23; IC 95% 0,12 a 0,42). A certeza da evidência foi classificada como baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão dos resultados. <p><u>Qualidade de vida cabozantinibe versus placebo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • O efeito do cabozantinibe na qualidade de vida é incerto (epNET: média de 75,1 com cabozantinibe versus 78,9 com placebo/ pNET: média de 82,8 com cabozantinibe e sem dados para o grupo placebo). 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
--	---

<p>maximizar o impacto terapêutico, assegurando que a incorporação do cabozantinibe no sistema de saúde suplementar seja feita de forma racional e sustentável. Essa abordagem evita a utilização indiscriminada do medicamento em populações nas quais o perfil clínico e as necessidades terapêuticas são distintas, contribuindo para o controle dos custos assistenciais e a manutenção do equilíbrio financeiro das operadoras. (...) Já incorporado ao Rol da ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar) para outras indicações oncológicas, cabozantinibe possui rotas regulatórias e logísticas já estabelecidas, o que favorece sua rápida implementação.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, páginas 7 e 8]</p> <p>“Esses achados reforçam que o cabozantinibe representa uma intervenção com impacto clínico relevante e custo-efetividade compatível com os padrões observados em tratamentos oncológicos, especialmente quando se considera a ausência de terapias ativas disponíveis para esta população. A estimativa de custo-efetividade está em linha com o que se observa para tratamentos oncológicos em contextos similares, particularmente em cenários de doenças graves e progressivas, em que há clara necessidade não atendida. O alinhamento entre os benefícios clínicos observados, a robustez do modelo e a consistência das análises de sensibilidade fortalece o posicionamento do cabozantinibe como uma</p>	<p>questionários. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão dos resultados.</p> <p><u>Eventos adversos graves cabozantinibe versus placebo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • O efeito do cabozantinibe na proporção de pacientes com eventos adversos graves é incerto (epNET: RR 2,31; IC 95% 1,52 a 3,51/ pNET: RR 2,88; IC 95% 1,47 a 5,67). A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão dos resultados. <p><u>Quaisquer eventos adversos cabozantinibe versus placebo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • O efeito do cabozantinibe na proporção de pacientes com quaisquer eventos adversos é incerto (epNET: RR 1,20; IC 95% 1,07 a 1,34/ pNET: RR 1,17; IC 95% 1,00 a 1,37). A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão dos resultados. <p>O desfecho da taxa de resposta completa não foi avaliado.</p> <p>Não foram encontrados estudos avaliando diretamente o cabozantinibe com as opções de tratamento disponíveis na saúde suplementar.</p> <p>O PROPONENTE avaliou a custo-efetividade do cabozantinibe na saúde suplementar brasileira por meio de um modelo de sobrevida particionada, com horizonte de 25,5 anos e taxa de desconto de 5%, baseado em ensaio clínico</p>
---	---

<p>alternativa terapêutica com valor agregado para o sistema de saúde suplementar brasileiro.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, páginas 5 e 6]</p> <p>“A análise de impacto orçamentário estimou que a incorporação do cabozantinibe para o tratamento de tumores neuroendócrinos localmente avançados ou metastáticos em pacientes previamente tratados com duas, ou mais terapias resultaria em um impacto incremental de R\$ 82,8 milhões em cinco anos na saúde suplementar, com custo médio de R\$ 0,31 por beneficiário-ano. O maior impacto ocorre no primeiro ano devido ao tratamento da demanda reprimida. As análises de sensibilidade apontam maior influência dos parâmetros de incidência da doença e progressão ao tratamento. Frente à escassez de alternativas terapêuticas eficazes para essa população, o cabozantinibe surge como uma opção clínica relevante, com custo compatível com tecnologias inovadoras em oncologia.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 5]</p>	<p>de fase III. Em comparação aos cuidados usuais, o tratamento com cabozantinibe apresentou um ganho incremental de 0,649 AVAQs, a um custo adicional de R\$ 367.471,62, resultando em uma RCU de R\$ 566.382,95/AVAQ (R\$ 465.593,13/AVAQ sem desconto). Houve também ganho de 0,956 anos de vida, com razão de custo-efetividade incremental de R\$ 384.192,01/AVG (R\$ 305.448,44/AVG sem desconto). Apesar da maior eficácia, os custos incrementais e limitações metodológicas reduzem a robustez e a generalização dos resultados.</p> <p>Na reanálise do impacto orçamentário, os pareceristas adotaram como cenário de referência a ausência de custos adicionais, uma vez que os gastos previstos no cuidado usual também estariam presentes no cenário alternativo. No cenário projetado 1, a introdução do cabozantinibe na saúde suplementar resultou em um impacto incremental estimado em R\$ 270.221.628,82 (média anual de R\$ 54.044.325,76) em relação ao cenário atual. Essa projeção considerou uma taxa de adoção entre 70% e 90% e uma média de 124 pacientes elegíveis por ano ao longo de cinco anos.</p>
---	--

Quadro 3. Participação social e recomendações preliminar e final.

REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO PRELIMINAR

<p>Informar número e data da primeira reunião da Cosaúde.</p> <p>Comentar, resumidamente, sobre as apresentações realizadas (ANS, proponente, contrapontos e outras).</p> <p>Apontar eventuais críticas e comentários relevantes relacionados à tecnologia, à condição de saúde e ao Relatório de Análise Crítica (RAC).</p> <p>Tais informações poderão ser retiradas do Relatório da Reunião e da gravação disponível no YouTube.</p>
RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA ANS
<p>Informar número e data da reunião da DICOL.</p> <p>Informar a recomendação preliminar referente à tecnologia, incluindo a motivação.</p> <p>Tais informações poderão ser retiradas do Processo SEI e da gravação da reunião da DICOL disponível no YouTube.</p>
CONSULTA PÚBLICA
<p>Informar número e data da Consulta Pública.</p> <p>Apresentar resumo da análise quantitativa: nº contribuições por tipo de opinião e quantidade de contribuições por perfil do contribuinte (dois maiores %) e o resumo dos principais argumentos favoráveis e desfavoráveis à incorporação conforme RCP.</p> <p>Apresentar resumo da análise qualitativa: resumo das principais contribuições de teor técnico-científico.</p> <p>Indicar se estas contribuições direcionaram ou não modificações na recomendação final.</p> <p>Tais informações poderão ser retiradas do Relatório de Consulta Pública e da gravação disponível no YouTube da reunião de apresentação do RCP na Cosaúde.</p>
AUDIÊNCIA PÚBLICA
<p>Informar número e data da Audiência Pública.</p> <p>Apresentar resumo dos principais argumentos discutidos na Audiência Pública.</p> <p>Tais informações poderão ser retiradas da gravação disponível no YouTube.</p>
REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO FINAL
<p>Informar número e data da reunião da Cosaúde referente à tecnologia</p> <p>Comentar, resumidamente, sobre a apresentação do Relatório de Consulta Pública (RCP) pela ANS.</p> <p>Apontar eventuais críticas e comentários relevantes relacionadas à tecnologia, à condição de saúde e ao RCP.</p> <p>Tais informações poderão ser retiradas do Relatório da Reunião e da gravação disponível no YouTube.</p>
RECOMENDAÇÃO FINAL DA ANS

Informar número e data da reunião da DICOL.

Informar a recomendação final referente à tecnologia, incluindo a motivação.

Tais informações poderão ser retiradas do Processo SEI e da gravação da reunião da DICOL disponível no YouTube.

4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Quadro 4. Resumo em linguagem acessível (250 palavras).

Por que este relatório foi feito?

Este relatório foi feito para avaliar um novo medicamento chamado cabozantinibe, para tratar pacientes adultos com certos tipos de tumores neuroendócrinos.

O que são tumores neuroendócrinos e como eles são tratados?

- Os tumores neuroendócrinos originam-se de células do trato gastrointestinal (por exemplo, do intestino), do pâncreas ou do pulmão.
- Os tumores podem ter diferentes graus de agressividade, conforme a velocidade de seu crescimento, e de funcionalidade, ou seja, se produzem ou não hormônios. Quando o tumor é classificado como avançado, significa que ele cresceu muito no seu local de origem ou que se espalhou para outras partes do corpo.
- Os principais sintomas variam de acordo com o local e tipo de tumor, sendo comum dor, perda de peso ou de massa muscular.
- O cabozantinibe seria uma nova alternativa de tratamento nos casos de TNE avançados, que não podem ser removidos cirurgicamente e para pacientes que falharam duas ou mais terapias anteriormente.

Como este relatório foi feito?

O relatório analisou as melhores evidências científicas disponíveis e avaliou os custos do medicamento, além do impacto financeiro para os planos de saúde caso ele seja disponibilizado.

Quais foram os principais resultados encontrados?

Os dados sobre a eficácia do medicamento cabozantinibe vêm de um estudo clínico que o comparou diretamente com placebo (remédio sem efeito).

O cabozantinibe pode auxiliar a controlar a progressão dos tumores neuroendócrinos pancreáticos e extrapancreáticos, reduzindo o risco de a doença avançar, quando comparado ao placebo.

Os resultados são incertos quanto aos efeitos do cabozantinibe na diminuição do risco de morte, na proporção de pacientes com resposta completa (redução do tamanho do tumor), na qualidade de vida e nos efeitos colaterais graves e não graves. A incerteza acontece, pois, o estudo incluiu poucos pacientes e apresentou limitações que podem ter alterado seus resultados de forma significativa.

Este relatório recalculou as estimativas de gasto caso o cabozantinibe seja incorporado na saúde suplementar: o gasto seria aumentado em torno R\$ 280 milhões ao longo de cinco anos — o que dá, em média, R\$ 54 milhões por ano. Esse valor considera que das 124 pessoas que seriam elegíveis para o tratamento, em média a cada ano, entre 70% e 90% dos pacientes passariam a realmente usar o medicamento.

5. CONDIÇÃO CLÍNICA

5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

As neoplasias originadas de células neuroendócrinas podem ser categorizadas como bem diferenciadas, que são os tumores neuroendócrinos (NETs), ou pouco diferenciadas, que são os carcinomas neuroendócrinos (NECs). Embora compartilhem características em comum, esses dois grupos tumorais possuem diferenças importantes com relação ao comportamento biológico, ao prognóstico da doença e, conseqüentemente, às escolhas terapêuticas. No presente dossiê, serão abordados os tumores neuroendócrinos, mas não os carcinomas neuroendócrinos, considerando a indicação de uso do cabozantinibe. 7

Os tumores neuroendócrinos são neoplasias que se originam a partir de células do sistema neuroendócrino, reconhecidas por características tanto de células endócrinas (capacidade de produzir hormônios) quanto de células neurais (expressão de marcadores neuronais). Essas células estão amplamente distribuídas em vários órgãos do corpo, principalmente no trato gastrointestinal (como estômago, intestino delgado, reto e cólon), no pâncreas, na tireoide, no timo, nas glândulas paratireoides, suprarrenais e nos pulmões e vias aéreas. As células neuroendócrinas recebem sinais nervosos e respondem com a liberação de hormônios ou peptídeos que controlam inúmeros processos fisiológicos, incluindo digestão, movimentação intestinal, liberação de enzimas, regulação da glicemia, pressão arterial, frequência cardíaca, entre outros.8

Os tumores neuroendócrinos podem surgir na maioria dos órgãos e, com base na localização primária, são comumente classificados em dois grandes grupos: tumores gastroenteropancreáticos e tumores não-gastroenteropancreáticos. Fazem parte dos tumores gastroenteropancreáticos os tumores neuroendócrinos gastrointestinais (intestino delgado, apêndice, estômago, duodeno, esôfago, cólon e reto), que são os mais prevalentes (53,2% dos tumores neuroendócrinos), e os tumores pancreáticos (7,3% dos tumores neuroendócrinos). 9–12

Tumores não-gastroenteropancreáticos podem ocorrer em locais como timo, rins e pulmão. Este último representa 27,3% dos tumores neuroendócrinos, enquanto os demais representam 12,2% dos casos.¹³ Outras formas menos comuns incluem tumores medulares da tireoide, carcinoma de células de Merkel na pele, feocromocitomas das glândulas suprarrenais, além de tumores em outros locais como mamas, próstata e laringe. Em aproximadamente 10% dos casos, o sítio primário do tumor não pode ser identificado, sendo classificado como tumor de origem primária desconhecida.¹² Já os locais mais frequentes de metástase dos tumores neuroendócrinos são o fígado, os linfonodos regionais, os ossos e os pulmões.

Mais de 60% dos casos são detectados em indivíduos com 60 anos ou mais.¹⁴ Os fatores de risco que elevam significativamente as chances de surgirem de tumores neuroendócrinos em diversos órgãos são as síndromes hereditárias como neoplasias endócrinas múltiplas, síndrome de von Hippel-Lindau, neurofibromatose tipo 1 e esclerose tuberosa.¹⁵

Tumores neuroendócrinos são raros, e estimativas globais de incidência variam de 2,5 a 8,35 casos por 100.000 habitantes por ano.⁹ Em países europeus, como os Países Baixos e o Reino Unido, a incidência anual está entre 3,5 e 5,0 casos por 100.000 habitantes.¹⁷ O maior levantamento nacional sobre tumores neuroendócrinos brasileiro identificou 15.859 casos entre os anos de 2000 e 2019, considerando dados do RHC. 2 A maioria dos casos ocorreu em homens (53,4%) e em indivíduos com menos de 65 anos (63,3%), sendo a Região Sudeste responsável por quase metade dos registros (48,9% dos nascimentos e 59,6% dos locais de residência). O sítio mais frequente foi o sistema broncopulmonar (66,5%), seguido pelo pâncreas (9,4%) e pelo trato gastrointestinal — estômago (7,4%), intestino delgado (6,1%), cólon (5,9%) e reto (3,9%).²

O espectro de manifestações clínicas dos tumores neuroendócrinos é amplo. Pacientes podem apresentar desde quadros assintomáticos ou sintomas inespecíficos, até síndromes clínicas ou paraneoplásicas.¹⁹ Os fatores responsáveis pelas diferentes apresentações incluem tipo e localização do tumor, capacidade de secretar hormônios e comprometimento sistêmico.¹

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, páginas 17 a 20]

Diagnóstico

Os exames indicados para a investigação de tumores neuroendócrinos dependem do tipo e localização tumoral e compreendem dosagem de hormônios e marcadores séricos, tais como cromogranina A, B ou C, ácido 5-hidroxi-indolacético, pancreatina, polipeptídeo pancreático; e exames de imagem, como tomografia computadorizada, ressonância magnética, ultrassonografia, endoscopia e cintilografia. 19 O diagnóstico é confirmado a partir de avaliação anatomopatológica de material de biópsia e deve ser seguido por estadiamento clínico.²¹

Em pacientes assintomáticos, o diagnóstico costuma ser incidental, a partir de exames de imagem ou procedimentos cirúrgicos realizados sob outra indicação.^{19–21}

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, páginas 19 e 20]

5.2. Tratamento recomendado

A escolha terapêutica varia conforme o subtipo tumoral, estágio de invasão e a funcionalidade tumoral. ²¹

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.^{21,25}

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 melhor qualidade de vida. ^{25,28} O tratamento é, em geral, estruturado em linhas terapêuticas progressivas, conforme a resposta ou resistência ao tratamento. O surgimento de novas lesões metastáticas, ocorrência de piora clínica ou identificação de crescimento das lesões indicam falha terapêutica. Frente à falha do esquema de terapia vigente, deve-se considerar o início de esquema de terapia de próxima linha, priorizando terapias ainda não empregadas.^{22,30}

A escolha terapêutica é pautada nas características clínico-patológicas do tumor, sintomatologia do paciente e carga de doença.²² Na perspectiva da saúde suplementar, estão disponíveis como opção de tratamento: os SSAs lanreotida e octreotida, o PRRT lutécio (octreotato tetraxetana [177 Lu]), o everolimo e o sunitinibe.

Diretrizes de tratamento

Nas diretrizes da NCCN, publicadas em 2025, o cabozantinibe é recomendado em cenários de progressão tumoral clínica após tratamento prévio com terapias padrão, como análogos de

somatostatina, quimioterapia, everolimo, sunitinibe ou terapia com radionuclídeos ligados a peptídeos.³² Seu uso é 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.

Entre as recomendações da ENETS, a maioria se baseia no uso sequencial de análogos de somatostatina, everolimo, terapia com radionuclídeos ligados a peptídeos e quimioterapia. As diretrizes de tumores de intestino delgado bem diferenciados e tumor colorretal incluem a possibilidade de uso de inibidores de tirosina-quinase em linhas subsequentes, citando entre as opções o cabozantinibe.^{33,34}

As recomendações da ESMO para o tratamento sistêmico de tumores neuroendócrinos avançados ou metastáticos estão disponíveis em artigo publicado em 2020, portanto, não citam cabozantinibe, o qual teve suas evidências publicadas para este tipo tumoral a partir de 2024.³⁵

As diretrizes de tratamento da SBOC para tumores neuroendócrinos, publicadas em maio de 2025, foram atualizadas antes da aprovação regulatória de cabozantinibe para essa indicação (ocorrida em julho de 2025), entretanto, o medicamento já é mencionado. As diretrizes de tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos e gastrointestinais da SBOC mencionam cabozantinibe como um inibidor de receptores tirosina-quinase eficaz ao apresentar os resultados de taxa de resposta e sobrevida livre de progressão (SLP) do estudo CABINET.^{36,37} Já a diretriz da SBOC para tumores neuroendócrinos pulmonares recomenda o cabozantinibe como opção de tratamento em linhas subsequentes ao análogo de somatostatina e ao everolimo, em pacientes metastáticos ou com irresssecáveis com grande volume de doença.³⁸

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, páginas 20 a 25]

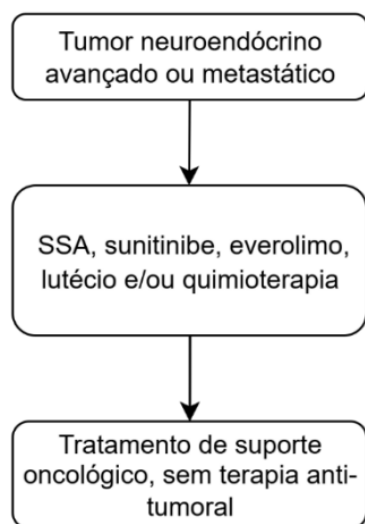
6. TECNOLOGIA

No sistema de 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, irresssecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, página 26]

6.1. Fluxograma da linha de cuidado

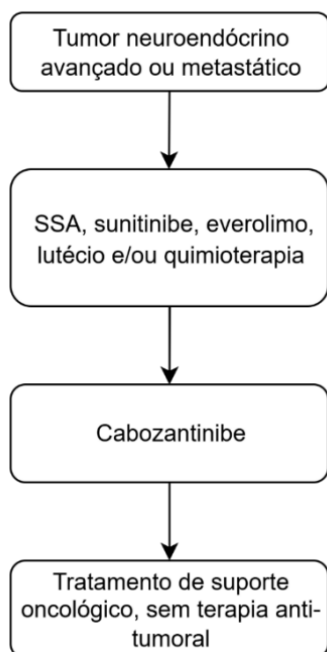
Figura 1: Fluxo terapêutico atual.



SSA: análogo de somatostatina (octreotida e lanreotina).

Fonte: elaboração própria.

Figura 2: Fluxo terapêutico considerando a incorporação de cabozantinibe.



[Imagem transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_Fluxogramas da linha de cuidado - manejo]

6.2. Descrição

O cabozantinibe é um inibidor de múltiplos receptores de tirosina-quinase, incluindo os receptores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, vascular endothelial growth factor),

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.

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, página 29]

6.3. Ficha técnica

Quadro 5. Ficha técnica da tecnologia.

	Item	Descrição
1	Tipo	Medicamento
2	Princípio ativo	LEVOMALATO DE CABOZANTINIBE
3	Nome comercial	Cabometyx®
4	Fabricante	Patheon Inc. (Canadá) e Tjoapack Netherlands B.V. (Holanda)
5	Detentor do registro	Beafor IPSEN Farmacêutica Ltda
6	Apresentação	Comprimidos revestidos nas concentrações de 20 mg, 40 mg e 60 mg. Embalagem com 30 comprimidos revestidos. (Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)
7	Indicação aprovada na Anvisa	É indicado para o tratamento de pacientes adultos com tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNEp) ou tumores neuroendócrinos extrapancreáticos (TNEp) bem diferenciados/não ressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados. (Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)
8	Indicação proposta pelo PROPONENTE	Indicação apresentada pelo proponente no doc FORMROL - Protocolo 2025.2.000290, página 1:

		Pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.
9	Posologia e forma de administração	<p>É um medicamento para uso oral exclusivo.</p> <p>Os comprimidos devem ser engolidos inteiros. Os pacientes devem ser instruídos a não comer nada durante pelo menos 2 horas antes e 1 hora após a administração. CABOMETYX® como monoterapia a dose recomendada de CABOMETYX® em adultos é de 60 mg uma vez por dia. O tratamento deve continuar até que o paciente não esteja mais se beneficiando clinicamente da terapia ou até ocorrer uma toxicidade inaceitável.</p> <p>Os comprimidos de CABOMETYX® (cabozantinibe) não são bioequivalentes à formulação em cápsulas do produto Cometriq® comercializado nos Estados Unidos e não devem ser utilizados de forma intercambiável.</p> <p>Modificação do tratamento: o manejo de suspeitas de reações adversas a medicamentos pode exigir interrupção temporária e/ou redução de dose da terapia com cabozantinibe. Quando a redução da dose é necessária, na monoterapia recomenda-se reduzir para 40 mg por dia e, em seguida, para 20 mg por dia.</p> <p>(Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)</p>
10	Patente / registro na ANVISA	<p>PI 1006812-0 (vigente até 15/10/2030)</p> <p>Número de registro Anvisa: 169770004</p>
11	Requisitos obrigatórios	-
12	Contraindicações	<p>Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer componente da formulação.</p> <p>(Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)</p>

13	Precauções	<p>O médico deve avaliar o paciente atentamente durante as primeiras oito semanas de tratamento para determinar se modificações de dose são necessárias, uma vez que a maioria dos eventos pode ocorrer no início do tratamento. Os eventos que geralmente têm início precoce incluem hipocalcemia, hipocalemia, trombocitopenia, hipertensão, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP), proteinúria e eventos gastrintestinais (dor abdominal, inflamação da mucosa, constipação, diarreia, vômitos). Gerenciamento de suspeita de reações adversas pode requerer interrupção temporária ou redução de dose no tratamento com cabozantinibe.</p> <p>Em tumores neuroendócrinos após terapia sistêmica prévia, a redução da dose e a interrupção da dose do cabozantinibe devido a um evento adverso ocorreram em 62% e 74%, respectivamente, dos pacientes tratados com cabozantinibe no estudo clínico (CABINET). Foram necessárias duas reduções de dose em 27% dos pacientes. O tempo mediano para a primeira redução de dose foi de 49 dias.</p> <p><u>Diarreia:</u> A diarreia observada com CABOMETYX® pode, às vezes, levar a desidratação intensa, que requer tratamento ativo.</p> <p><u>Perfurações e fístulas:</u> O tratamento deve ser interrompido em pacientes que apresentem uma perfuração GI ou uma fístula que não possa ser adequadamente tratada.</p> <p><u>Distúrbios gastrointestinais (GI):</u> O pronto atendimento médico, incluindo cuidados de suporte com antieméticos, antidiarreicos ou antiácidos, deve ser instituído para prevenir desidratação, desequilíbrio eletrolítico e perda de peso. A interrupção ou redução da dose ou a descontinuação permanente do cabozantinibe devem ser consideradas no caso de reações adversas gastrointestinais significativas persistentes ou recorrentes.</p> <p><u>Eventos tromboembólicos:</u> deve ser utilizado com precaução em pacientes em risco para ou com histórico destes eventos.</p> <p><u>Hemorragia:</u> Pacientes com histórico de hemorragia grave antes do início do tratamento devem ser cuidadosamente avaliados antes de iniciar a terapia. Não deve ser administrado em pacientes que tenham</p>
----	-------------------	---

		<p>ou estejam em risco de hemorragia grave. Hemorragias fatais ocorreram em pacientes tratados com cabozantinibe.</p> <p><u>Trombocitopenia:</u> Os níveis de plaquetas devem ser monitorizados durante o tratamento com cabozantinibe e a dose deverá ser modificada de acordo com a gravidade da trombocitopenia.</p> <p><u>Aneurismas e disseccções da artéria:</u> Antes de iniciar o tratamento, este risco deve ser cuidadosamente considerado em pacientes com fatores de risco, como hipertensão arterial ou histórico de aneurisma.</p> <p><u>Complicações de feridas:</u> O tratamento deve ser interrompido pelo menos 28 dias antes da cirurgia programada, incluindo cirurgia dentária, se possível. A decisão de retomar a terapia com CABOMETYX® após a cirurgia deve basear-se no julgamento clínico da cicatrização adequada da ferida. O tratamento deve ser interrompido em pacientes com complicações da cicatrização de feridas que exijam intervenção médica.</p> <p><u>Hipertensão arterial:</u> Se a hipertensão persistir apesar da terapia anti-hipertensiva, o tratamento com CABOMETYX® deve ser suspenso até que a pressão arterial esteja controlada, e após isso, o tratamento com CABOMETYX® pode ser retomado em dose reduzida. O tratamento deve ser interrompido em caso de crise hipertensiva ou hipertensão grave, que não pode ser controlada por terapia anti-hipertensiva.</p> <p><u>Osteonecrose:</u> O tratamento deve ser interrompido por pelo menos 28 dias antes de cirurgia dentária programada ou de procedimentos dentários invasivos, se possível. Deve-se ter cuidado com pacientes que recebem agentes associados à osteonecrose da mandíbula (ONM), tais como bisfosfonatos e denosumabe. O tratamento deve ser descontinuado em pacientes que tiveram ONM.</p> <p><u>Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar:</u> A interrupção do tratamento deve ser considerada quando a SEPP é grave. O tratamento deve ser reiniciado com uma dose mais baixa quando a SEPP tiver sido resolvida para o grau 1.</p>
--	--	---

		<p><u>Proteinúria:</u> A proteína da urina deve ser monitorada regularmente durante o tratamento e este deve ser interrompido em pacientes que apresentem síndrome nefrótica.</p> <p><u>Síndrome de encefalopatia reversível posterior:</u> tratamento deve ser interrompido em pacientes com SERP.</p> <p><u>Disfunção da tireoide:</u> teste de função da tireoide e gerenciamento da disfunção devem ser realizados conforme indicação clínica.</p> <p><u>Efeitos hepáticos:</u> As enzimas hepáticas devem ser monitoradas antes do início e periodicamente durante o tratamento. Recomenda-se uma monitorização clínica mais rigorosa em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência hepática grave (Child Pugh C) por não haver experiência clínica estabelecida nesta população.</p> <p><u>Encefalopatia hepática:</u> Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de encefalopatia hepática.</p> <p><u>Prolongamento do intervalo QT:</u> deve ser considerado o monitoramento periódico com eletrocardiogramas e dosagem de eletrólitos durante o tratamento.</p> <p><u>Insuficiência cardíaca:</u> A hipertensão deve ser tratada prontamente e a terapia com TKI deve ser interrompida caso o paciente venha a desenvolver insuficiência cardíaca grave.</p> <p><u>Anormalidades nos exames bioquímicos laboratoriais:</u> Recomenda-se o monitoramento dos parâmetros bioquímicos durante o tratamento.</p> <p><u>Indutores e inibidores do CYP3A4:</u> Deve ser evitada a administração crônica de agentes indutores fortes do CYP3A4 com cabozantinibe.</p> <p><u>Substratos de glicoproteína-P:</u> O cabozantinibe pode ter o potencial para aumentar as concentrações plasmáticas dos substratos coadministrados da P-gp.</p> <p><u>Inibidores de MRP2:</u> O uso de inibidores de MRP2 e CABOMETYX® simultaneamente deve ser realizado com cautela.</p>
--	--	--

		<p>Os pacientes com doenças hereditárias raras de intolerância à galactose, deficiência de lactase própria dos países nórdicos ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.</p> <p>Não é necessário ajuste de dose de CABOMETYX® em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada.</p> <p>Não existem recomendações específicas de ajuste da dose para o uso do medicamento para pacientes idosos (≥ 65 anos).</p> <p>A segurança e a eficácia de CABOMETYX® em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos ainda não foram estabelecidas.</p> <p>As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar a gravidez enquanto estiverem em tratamento com CABOMETYX®. Parceiras femininas de pacientes do sexo masculino que tomam cabozantinibe também devem evitar a gravidez. Não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com cabozantinibe.</p> <p>Devido ao potencial dano ao bebê, as mães devem interromper a amamentação durante o tratamento e por pelo menos quatro meses após o término da terapia.</p> <p>Não existem dados sobre a fertilidade humana.</p> <p>Reações adversas como fadiga e fraqueza foram associadas ao CABOMETYX®. Portanto, deve-se ter cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas.</p> <p>(Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)</p>
14	Eventos adversos	<p>As reações adversas graves mais comuns ao medicamento na população TNE (incidência $\geq 1\%$) são hipertensão, fadiga, embolia pulmonar, vômito, diarreia, náusea, parada cardíaca, embolia e hipóxia. As reações adversas mais frequentes de qualquer grau (experimentadas por pelo menos 25% dos pacientes) na população TNE incluíram fadiga, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da alanina aminotransferase, diarreia, hipertensão, estomatite, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, diminuição da contagem de plaquetas, náusea, disgeusia, diminuição da contagem de glóbulos brancos, diminuição do apetite e diminuição</p>

		<p>da contagem de neutrófilos. Foi observada maior incidência de hipertensão, fadiga, estomatite e disgeusia na população TNE nos braços cabozantinibe e placebo do estudo CABINET, em comparação com outros estudos de monoterapia com cabozantinibe.</p> <p>(Bula Anvisa - Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária)</p>
--	--	--

7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas¹ ou de parecer técnico-científico (PTC)².

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

- () Revisão sistemática.
- (x) Parecer técnico-científico (PTC).
- () Outra síntese de evidência. Qual? _____.

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
Não há.

7.1. Pergunta estruturada

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 no sistema de saúde suplementar?

Quadro 6. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Componente	Proponente	Pareceristas
------------	------------	--------------

População	Adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, localmente avançado ou metastático, previamente tratados com duas ou mais terapias.	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.
Intervenção (tecnologia)	Cabozantinibe, conforme posologia recomendada em bula	Cabozantinibe administrado como monoterapia.
Comparador	Placebo ou ausência de comparador	Placebo ou comparadores ativos disponíveis no rol (everolimus, maleato de sunitinibe, somatostatina, lutécio (octreotato tetraxetana [177 Lu]) e/ou quimioterapia).
Desfechos (outcomes)	<p>Os desfechos primários foram:</p> <ul style="list-style-type: none"> Eficácia: sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta objetiva Segurança: eventos adversos graves, descontinuação devido a eventos adversos. <p>Outros desfechos de relevância clínica (como duração da resposta, qualidade de vida, eventos adversos, entre outros) apresentados pelos estudos incluídos também foram descritos.</p>	<p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sobrevida global (SG). Sobrevida livre de progressão (SLP). Eventos adversos graves. <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> Taxa de resposta completa. Qualidade de vida. Quaisquer eventos adversos.
Tipo de estudo	Estudos clínicos de intervenção (randomizados ou não, comparados ou não), revisões sistemáticas.	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.
--	--	---

Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO
<ul style="list-style-type: none"> • Para os desfechos de segurança, os PARECERISTAS propuseram a separação entre eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos, sendo os eventos adversos graves considerados um desfecho primário, em razão de sua relevância clínica. • Além do placebo, foram considerados outros comparadores ativos atualmente incorporado ao Rol da ANS para a população avaliada: o everolimus, maleato de sunitinibe, somatostatina, lutécio (octreotato tetraxetana [177 Lu]) e/ou quimioterapia. • Em relação ao tipo de estudo, os PARECERISTAS consideraram ensaios clínicos randomizados, independentemente da fase do estudo. Na ausência destes, foram considerados ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivas e retrospectivas, estudos caso-controle e estudos de braço único.

7.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 5.1, o PROPONENTE adotou os critérios de elegibilidade descritos no Quadro 7.

Quadro 7. Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Critérios	Proponente	Pareceristas
Inclusão (PICOS)	“Foram incluídos estudos clínicos de intervenção (randomizados ou não, com ou sem comparador) e revisões sistemáticas que avaliaram o uso de cabozantinibe em adultos com tumores neuroendócrinos previamente tratados com duas ou mais terapias.”	<p>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.</p> <p>I (intervenção): cabozantinibe administrado como monoterapia.</p>

	<p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, página 31]</p>	<p>C (comparadores): placebo ou comparadores ativos disponíveis no rol (everolimus, maleato de sunitinibe, somatostatina, lutécio (octreotato tetraxetana [177 Lu]) e/ou quimioterapia).</p> <p>O (desfecho):</p> <p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sobrevida global (SG). - Sobrevida livre de progressão (SLP). - Eventos adversos graves. <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taxa de resposta completa. - Qualidade de vida. - Quaisquer eventos adversos. <p>S (desenhos 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.</p>
Exclusão (PICOS)	Não mencionado.	Não foram adotadas restrições (exceto aquelas diretamente opostas aos critérios de inclusão).
Outros critérios	<p>Não foram realizadas restrições relacionadas à data, idioma ou ao tipo de publicação (texto completo ou resumo de congresso)."</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, página 31]</p>	Não foram aplicados outros critérios.

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade
<ul style="list-style-type: none"> O PROPONENTE considerou os ECR, os estudos de braço único e as revisões sistemáticas. Os PARECERISTAS consideraram ECR independentemente da fase do estudo. Na ausência desses, foram considerados, sequencialmente: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivas e retrospectivas, estudos caso-controle e estudos de braço único. Além disso, realizamos a separação do desfecho de segurança em eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos. Não foram aplicados limites quanto ao idioma ou período de publicação. O PROPONENTE considerou como comparador o placebo ou ausência de comparador. Os PARECERISTAS consideraram, além do placebo, os comparadores ativos disponíveis no rol (everolimus, maleato de sunitinibe, somatostatina, lutécio (octreotato tetraxetana [177 Lu]) e/ou quimioterapia).

7.3. Busca por evidências

Quadro 8. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE	Proponente	158 resultados [23/02/2025]
	#1: cabozantinib [Supplementary Concept] OR cabozantinib OR "XL 184" OR "XL-184" OR "XL184" OR "BMS 907351" OR "BMS 907351" OR "BMS907351" OR "Cabometyx"	
	#2: Neuroendocrine Tumor [MeSH] OR "Neuroendocrine Tumor"	
	#3: #1 AND #2	
	Pareceristas	182 resultados [15/09/2025]
	#1 "cabozantinib" [Supplementary Concept] OR "XL 184" OR "XL-184" OR "XL184 cpd" OR "BMS 907351" OR "BMS-907351" OR "BMS907351" OR "Cometriq" OR "Cabometyx"	
	#2 "Neuroendocrine Tumors"[Mesh] OR (Neuroendocrine Tumor) OR (Tumor, Neuroendocrine) OR (Tumors,	

	<p>Neuroendocrine) OR (Neuroendocrine Tumors) OR (neuroendocrine tumour) OR (neuroendocrine tumours) OR (pancreatic neuroendocrine tumor) OR (pancreatic neuroendocrine tumors) OR (non-pancreatic neuroendocrine tumor) OR (non-pancreatic neuroendocrine tumors) OR (non pancreatic neuroendocrine tumor) OR (non pancreatic neuroendocrine tumors) OR (non functioning pancreatic neuroendocrine tumour) OR (non-functioning pancreatic neuroendocrine tumours) OR (non-functioning pancreatic neuroendocrine tumour) OR (non functioning pancreatic neuroendocrine tumours)</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	
EMBASE	<p>Proponente</p> <p>#1: 'cabozantinib'/exp OR 'cabozantinib' OR 'xl 184' OR 'xl184' OR 'bms 907351' OR 'bms907351' OR 'cabometyx'</p> <p>#2: 'neuroendocrine tumor'/exp OR 'neuroendocrine tumor'</p> <p>#3: #1 AND #2</p>	<p>564</p> <p>[23/02/2025]</p>
	<p>Pareceristas</p> <p>#1 'cabozantinib'/exp OR '1 n [4 (6, 7 dimethoxy 4 quinolinyloxyphenyl] 1 n` (4 fluorophenyl) 1, 1 cyclopropanedicarboxamide' OR '1 n [4 (6, 7 dimethoxy 4 quinolyloxyphenyl] 1 n` (4 fluorophenyl) 1, 1 cyclopropanedicarboxamide' OR '1 n [4 (6, 7 dimethoxyquinolin 4 yl) oxyphenyl] 1 n` (4 fluorophenyl) cyclopropane 1, 1 dicarboxamide' OR 'bms 907351' OR 'bms907351' OR 'cabozantinib malate' OR 'cabozantinib s malate' OR 'cabozantinib s-malate' OR 'cometriq' OR 'cyclopropane 1, 1 dicarboxylic acid [4 (6, 7 dimethoxy 4 quinolinyloxy) phenyl] amide (4 fluorophenyl) amide' OR 'cyclopropane 1, 1 dicarboxylic acid [4 (6, 7 dimethoxy 4 quinolyloxy) phenyl] amide (4 fluorophenyl) amide' OR 'cyclopropane 1, 1 dicarboxylic acid [4 (6, 7 dimethoxyquinolin 4 yloxy) phenyl]</p>	<p>230 resultados</p> <p>[15/09/2025]</p>

	<p>amide (4 fluorophenyl) amide' OR 'n [4 (6, 7 dimethoxy 4 quinolinyloxy) phenyl] n` (4 fluorophenyl) 1, 1 cyclopropanedicarboxamide' OR 'n [4 (6, 7 dimethoxy 4 quinolyloxy) phenyl] n` (4 fluorophenyl) 1, 1 cyclopropanedicarboxamide' OR 'n [4 [(6, 7 dimethoxyquinolin 4 yl) oxy] phenyl] n` (4 fluorophenyl) cyclopropane 1, 1 dicarboxamide' OR 'xl 184' OR 'xl184' OR 'cabozantinib' OR 'cabometyx'</p> <p>#2 'neuroendocrine tumor'/exp OR 'nen (neuroendocrine neoplasm)' OR 'nens (neuroendocrine neoplasm)' OR 'neuroendocrine neoplasia' OR 'neuro-endocrine neoplasm' OR 'neuro-endocrine tumor' OR 'neuro-endocrine tumour' OR 'neuroendocrine cell tumor' OR 'neuroendocrine neoplasia' OR 'neuroendocrine neoplasm' OR 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumorigenesis' OR 'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR 'tumor of neuroendocrine origin' OR 'pancreatic neuroendocrine tumor' OR 'pancreatic neuroendocrine tumors' OR 'non-pancreatic neuroendocrine tumor' OR 'non-pancreatic neuroendocrine tumors' OR 'non pancreatic neuroendocrine tumor' OR 'non pancreatic neuroendocrine tumors' OR 'non functioning pancreatic neuroendocrine tumour' OR 'non-functioning pancreatic neuroendocrine tumours' OR 'non-functioning pancreatic neuroendocrine tumour' OR 'non functioning pancreatic neuroendocrine tumours'</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
Cochrane Library	Proponente	
	<p>#1: cabozantinib [Supplementary Concept] OR cabozantinib OR "XL 184" OR "XL-184" OR "XL184" OR "BMS 907351" OR "BMS 907351" OR "BMS907351" OR "Cabometyx"</p> <p>#2: Neuroendocrine Tumor [MeSH] OR "Neuroendocrine Tumor"</p>	<p>11 resultados [23/02/2025]</p>

	#3: #1 AND #2	
	Parecerista	
	#1 "cabozantinib" OR "XL 184" OR "XL-184" OR "XL184 cpd" OR "BMS 907351" OR "BMS-907351" OR "BMS907351" OR "Cometriq" OR "Cabometyx"	
	#2 MeSH descriptor: [Neuroendocrine Tumors] explode all trees	
	#3 (Neuroendocrine Tumor) OR (Tumor, Neuroendocrine) OR (Tumors, Neuroendocrine) OR (Neuroendocrine Tumors) OR (neuroendocrine tumour) OR (neuroendocrine tumours) OR (pancreatic neuroendocrine tumor) OR (pancreatic neuroendocrine tumors) OR (non-pancreatic neuroendocrine tumor) OR (non-pancreatic neuroendocrine tumors) OR (non pancreatic neuroendocrine tumor) OR (non pancreatic neuroendocrine tumors) OR (non functioning pancreatic neuroendocrine tumour) OR (non-functioning pancreatic neuroendocrine tumours) OR (non-functioning pancreatic neuroendocrine tumour) OR (non functioning pancreatic neuroendocrine tumours)	29 resultados 29 trials [15/09/2025]
LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde)	#4 #2 OR #3	
	#5 #1 AND #4	
	Proponente	8 resultados
	cabozantinib OR Cabometyx	[23/02/2025]
	Parecerista	
	(mh:("Tumores Neuroendócrinos" OR "Tumores Neuroendocrinos" OR "Neuroendocrine Tumors" OR "Neuroendocrine Tumor" OR "Tumor, Neuroendocrine" OR "Tumors, Neuroendocrine" OR (neuroendocrine tumor) OR (tumor, neuroendocrine) OR (tumors, neuroendocrine) OR (neuroendocrine tumors) OR (neuroendocrine tumour) OR (neuroendocrine tumours) OR (pancreatic neuroendocrine tumor) OR (pancreatic neuroendocrine tumors) OR (non-	2 resultados [15/09/2025]

	<p>pancreatic neuroendocrine tumor) OR (non-pancreatic neuroendocrine tumors) OR (non pancreatic neuroendocrine tumor) OR (non pancreatic neuroendocrine tumors) OR (non functioning pancreatic neuroendocrine tumour) OR (non-functioning pancreatic neuroendocrine tumours) OR (non-functioning pancreatic neuroendocrine tumour) OR (non functioning pancreatic neuroendocrine tumours) OR mh:c04.557.465.625.650* OR mh:c04.557.580.625.650*)) AND ("cabozantinib" OR "XL 184" OR "XL-184" OR "BMS 907351" OR "BMS-907351" OR "BMS907351" OR "Cometriq" OR "Cabometyx") AND db:("LILACS" OR "WPRIM") AND instance:"regional"</p>	
--	--	--

Legenda: EMBASE: Excerpta Medica dataBASE; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

Quadro 9. Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Fonte	Proponente	Pareceristas
Busca manual	<p>Resumos apresentados no Congresso da American Society of Clinical Oncology (ASCO) de 2025</p> <p>2 resultados</p> <p>[23/02/2025]</p>	<p>As buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e em websites de agências de ATS</p> <p>0 resultados</p> <p>[15/09/2025]</p>
ClinicalTrials.gov	<p>Realizada, contudo não apresentou estratégia de busca.</p> <p>Zero resultados.</p> <p>[23/02/2025]</p>	<p>37 resultados</p> <p>[15/09/2025]</p> <p>Condition/disease: "Neuroendocrine Tumors" OR (Neuroendocrine Tumor) OR (Tumor, Neuroendocrine) OR (Tumors, Neuroendocrine) OR (Neuroendocrine Tumors) OR (neuroendocrine tumour) OR (neuroendocrine tumours)</p>

		Intervention: "cabozantinib" OR "XL 184" OR "XL-184" OR "BMS 907351" OR "BMS-907351" OR "BMS907351" OR "Cometriq" OR "Cabometyx"
WHO/ICTRP	Não realizada.	<p>13 resultados</p> <p>[15/09/2025]</p> <p>Condition/disease: "Neuroendocrine Tumors" OR (Neuroendocrine Tumor) OR (Tumor, Neuroendocrine) OR (Tumors, Neuroendocrine) OR (Neuroendocrine Tumors) OR (neuroendocrine tumour) OR (neuroendocrine tumours)</p> <p>Intervention: "cabozantinib" OR "XL 184" OR "XL-184" OR "BMS 907351" OR "BMS-907351" OR "BMS907351" OR "Cometriq" OR "Cabometyx"</p>

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca
<ul style="list-style-type: none"> • O PROPONENTE realizou buscas manuais e buscas por estudos clínicos em andamento. Porém, não apresentou a estratégia de busca para a base de registros. • Os PARECERISTAS realizaram buscas em bases de registros de ensaios clínicos como ClinicalTrials.gov e WHO/ICTRP, conforme recomendado pelo <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i>⁵. Diante da evidência limitada encontrada até o momento, estudos em andamento podem alterar o cenário dos resultados atuais e indicar a necessidade de revisão do PTC. • Os PARECERISTAS realizaram buscas manuais complementares de referências bibliográficas e em websites de agências de ATS.

7.4. Seleção de estudos e extração de dados

Quadro 10. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Seleção de estudos			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Plataforma	<p><i>“Após a remoção de duplicatas, realizada com auxílio do software EndNote versão 20, as referências identificadas foram inicialmente avaliadas por meio da leitura de títulos e resumos usando o gerenciador de referências Rayyan.”</i></p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, página 32]</p>	Adequado	Pareceristas usaram a plataforma Rayyan.
Revisores envolvidos	<p><i>“O processo de seleção foi realizado por dois revisores independentes, com discrepâncias resolvidas por consenso ou terceiro revisor.”</i></p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, páginas 32 e 33]</p>	Adequado	Dois revisores de modo independente.
Resolução divergências	<p><i>“O processo de seleção foi realizado por dois revisores independentes, com discrepâncias resolvidas por consenso ou terceiro revisor.”</i></p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, páginas 32 e 33]</p>	Adequado	Terceiro revisor.
Extração de dados			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas

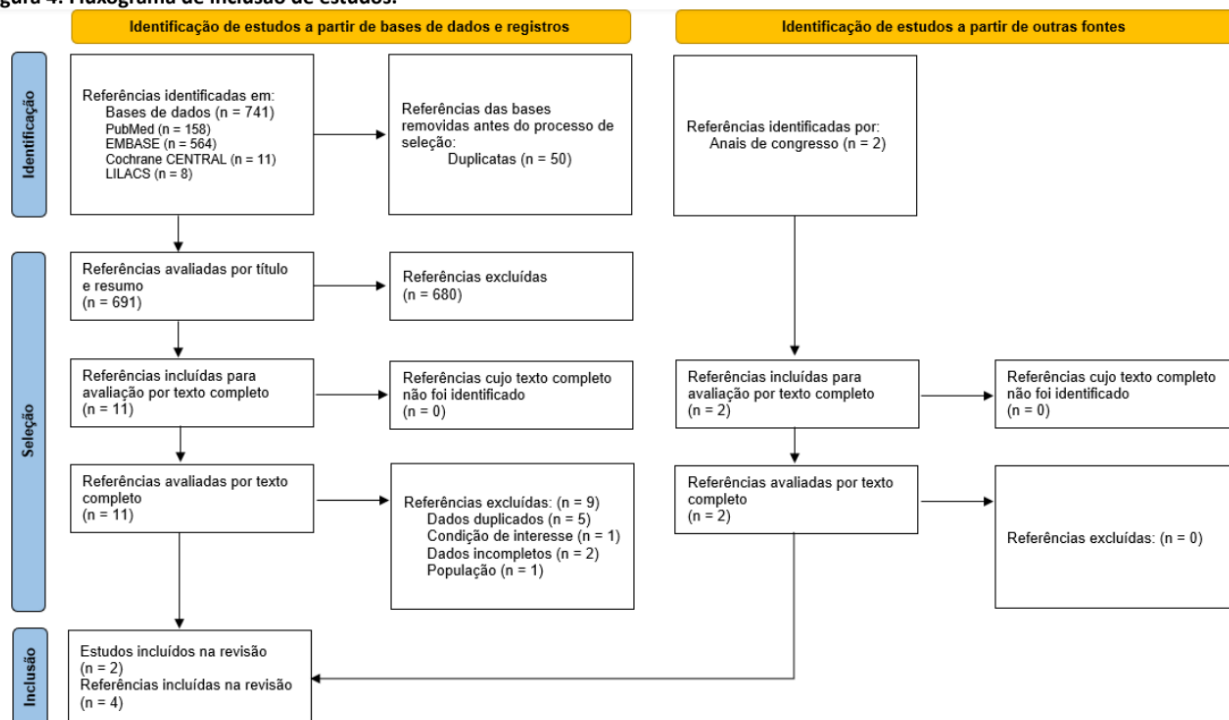
Organização dos dados	<p><i>“Os estudos incluídos foram descritos narrativamente de forma detalhada, e os principais dados de interesse foram sumarizados em quadros e tabelas. As informações foram descritas por um revisor e conferidas por um segundo revisor independente.”</i></p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, página 33]</p>	Inadequado	Pareceristas usaram a plataforma Google planilhas.
Revisores envolvidos	<p><i>“As informações foram descritas por um revisor e conferidas por um segundo revisor independente.”</i></p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, página 33]</p>	Inadequado	Dois revisores.
Resolução divergências	Não foi informada a forma de resolução de divergências.	Inadequado	Consenso.

Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados

- O PROPONENTE utilizou a plataforma Rayyan para a etapa de seleção, a qual foi realizada por dois revisores. O consenso foi o método utilizado para resolução de conflitos.
- O PROPONENTE não informou se havia um formulário para organização dos dados e relatou apenas que os principais dados de interesse seriam extraídos. O processo de extração de dados foi realizado por um revisor e um segundo revisor realizou uma contra-chequeagem para validar a acurácia. Não foi informado o método para resolução de divergências entre o primeiro e segundo revisor. O *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*⁵ recomenda fortemente que dois revisores sejam envolvidos no processo de extração de dados, que seja descrito o formato de resolução de divergências, e que a forma de organização dos dados seja indicada no método.
- Os PARECERISTAS utilizaram a mesma plataforma para seleção dos estudos (Rayyan⁶) que o PROPONENTE. Para a extração dos dados, foi usada a plataforma Google planilhas. As duas etapas foram realizadas em duplicata e de forma independente, seguindo a recomendação do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*⁵. Para a resolução dos conflitos, na etapa de seleção, um terceiro revisor foi adicionado, e na etapa de extração dos dados, os dois revisores envolvidos entraram em consenso.

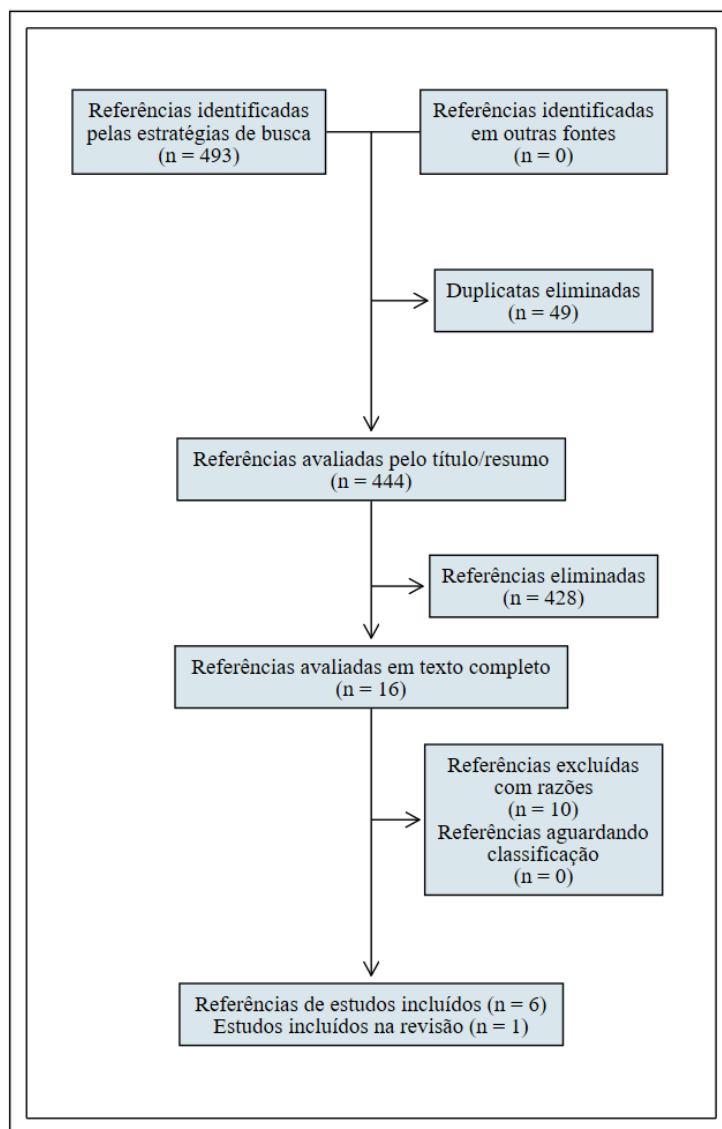
Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE.

Figura 4: Fluxograma de inclusão de estudos.



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

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

- As diferenças entre o fluxograma apresentado pelo PROPONENTE e pelos PARECERISTAS se devem às fontes e estratégias de busca utilizadas e aos critérios de elegibilidade adotados por cada um.

Quadro 11. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROPONENTE	
Estudo	Razão para exclusão
<p>O PROPONENTE excluiu 09 estudos após a segunda etapa da seleção, conforme lista em Apêndice 1.</p> <p>As causas de exclusão foram população, duplicatas, dados incompletos e condição de interesse.</p> <p>Detalhes estão disponíveis no documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, “Apêndice I” – página 80.</p>	
PARECERISTAS	
Estudo (8 estudos, 10 referências)	Razão para exclusão
Estudo CABONEN ^{7a-c}	Desenho de estudo - ECR braço único, sem comparador.
Chan, 2017 ⁸	Desenho de estudo - ECR braço único, sem comparador.
Faris, 2014 ⁹	Desenho de estudo - ECR braço único, sem comparador.
Lorenz, 2025 ¹⁰	Desenho de estudo - comentário sobre o estudo CABINET.
Trikalinos, 2021 ¹¹	Desenho de estudo - ECR braço único, sem comparador.
NCT00940225 ¹²	População - não apresenta os dados da população de interesse.
NCT04412629 ¹³	Desenho de estudo - ECR braço único, sem comparador.
NCT05263050 ¹⁴	Comparador - não apresenta os dados da comparação de interesse.

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão
Não há.

Quadro 12. Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROPONENTE	
Estudo	PICO

“Em busca no portal ClinicalTrials.gov, foram identificados 35 protocolos de estudos, dos quais 2 atenderam aos critérios de inclusão (NCT01466036 e NCT03375320); ambos se referem a estudos já incluídos na revisão sistemática.

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, página 35]

PARECERISTAS

Estudo

PICO

Não foram localizados estudos em andamento que atendessem aos critérios de elegibilidade.

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento

- O PROPONENTE realizou busca em uma base de registros de ensaios clínicos, a ClinicalTrials.gov, conforme recomendado pelo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*⁵.
- Os PARECERISTAS consideraram, além da ClinicalTrials.gov, a base International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP).
- Dada a ausência de estudos comparativos diretos (*head-to-head*) entre as intervenções ativas, estudos em andamento podem alterar o cenário dos resultados atuais e indicar necessidade de revisão do PTC.

7.5. Resultados

7.5.1 Características dos estudos incluídos

O PROPONENTE relatou a inclusão de dois estudos primários. O CABINET (NCT03375320)¹⁵, descrito em três publicações (Chan 2024^{15a}, Dueck 2025^{15b} e Strosberg 2025^{15c}) e o estudo NCT01466036, descrito na publicação de Chan 2018⁸. Não foram identificadas revisões sistemáticas elegíveis. As características dos estudos incluídos pelo PROPONENTE foram apresentadas de forma narrativa e por meio de tabelas (Quadro 13 - Tabela 3 e 4) do documento 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, páginas 36 a 38.

Os PARECERISTAS incluíram um ECR, o CABINET¹⁵ (relatado em 6 referências^{15a-f}). Deste modo, as 6 publicações foram consideradas e os dados relevantes para este RAC foram extraídos.

As características dos estudos incluídos pelos PARECERISTAS foram apresentadas no Quadro 14.

Quadro 13. Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

Tabela 3: Principais características dos estudos incluídos.

Estudo Registro ClinicalTrials	Delineamento	País, período de recrutamento	População	Posologia (intervenção e comparador)
NCT01466036 ^{53,56}	Estudo de intervenção não comparado, fase II	Estados Unidos da América, 2011 a NR	Adultos com tumores neuroendócrinos: Tumores pancreáticos (n = 20) Tumores extrapancreáticos (n = 41)	60 mg via oral, 1x/dia, em ciclos de 28 dias
CABINET ^{45,54,55} NCT03375320	ECR, controlado por placebo, fase III	Estados Unidos da América, 2018 a 2023	Adultos com tumores neuroendócrinos: Tumores pancreáticos (n = 95) Tumores extrapancreáticos (n = 203)	60 mg via oral, 1x/dia, em ciclos de 28 dias Placebo oral 1x/dia

ECR: ensaio clínico randomizado; EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*; NR: não reportado; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 4: Principais características da população avaliada nos estudos incluídos.

Estudo Registro ClinicalTrials	População	Idade (anos)	Tempo de tratamento ^a	Localização tumoral (sítio primário)	Uso concomitante de SSA (%)	Número de terapias sistêmicas prévias	Tratamento sistêmico prévio	
NCT01466036 ^{53,56}	epNET (n = 41)	63 (42 a 77)	8 ciclos (NR)	NR	NR	NR	NR	
	pNET (n = 20)	55 (42 a 79)	12,5 ciclos (NR)	NR	NR	NR	NR	
CABINET ^{45,54,55} (NCT03375320)	pNET (n = 95)	Cabozantinibe (n = 64)	60 (29 a 79)	8,3 meses (0,5 a 39,6)	Pâncreas: 62 (97%) Íleo: 1 (2%) Ceco: 0 (0%) Estômago: 1 (2%)	35 (55)	3 (1 - 9)	Lu-177: 38 (59%) Everolimo: 51 (80%) Sunitinibe: 18 (28%) Temozolamida ± capecitabina: 43 (67%)
		Placebo (n = 31)	64 (39 a 79)	2,9 meses (0,5 a 11,2)	Pâncreas: 30 (97%) Íleo: 0 (0%) Ceco: 1 (3%) Estômago: 0 (0%)	17 (55)	2 (1 - 7)	Lu-177: 18 (58%) Everolimo: 25 (81%) Sunitinibe: 7 (23%) Temozolamida ± capecitabina: 16 (52%)
	epNET (n = 203)	Cabozantinibe (n = 134)	66 (28 a 86)	5,5 meses (0,2 a 32,4)	Gastrointestinal: 70 (52%) Intestino médio ^b : 59 (44%) Não-intestino médio ^c : 11 (8%) Pulmões: 27 (20%) Timo: 6 (4%) Desconhecido: 22 (16%) Outros ^d : 5 (4%) Pâncreas: 4 (3%)	125 (93)	2 (1 - 6)	Lu-177: 80 (60%) Everolimo: 96 (72%) Temozolamida ± capecitabina: 43 (32%) Cisplatina ou carboplatina + etoposídeo: 11 (8%)
		Placebo (n = 69)	66 (30 a 82)	2,8 meses (0,6 a 21,4)	Gastrointestinal: 46 (67%) Intestino médio ^b : 34 (49%) Não-intestino médio ^c : 12 (17%) Pulmões: 12 (17%) Timo: 4 (6%) Desconhecido: 2 (3%)	64 (93)	2 (1 - 6)	Lu-177: 41 (59%) Everolimo: 44 (64%) Temozolamida ± capecitabina: 20 (29%) Cisplatina ou carboplatina + etoposídeo: 8 (12%)
					Outros ^d : 2 (3%) Pâncreas: 3 (4%)			

Dados são apresentados como n (%) ou mediana (intervalo interquartil), a não ser quando indicado.

^a Mediana (intervalo)

^b Intestino médio inclui os seguintes sítios: jejuno, íleo, apêndice cecal, ceco, intestino delgado não especificado e intestino médio não especificado.

^c Não-intestino médio inclui os seguintes sítios: estômago, duodeno, ampola, trato biliar, cólon – exceto porção cecal –, e reto.

^d Outros sítios incluem: região pré-sacral (n = 3), rins (n = 2), laringe (n = 1) e seio etmoide (n = 1).

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; epNET: tumor neuroendócrino extrapancreático; NET: tumores neuroendócrinos; NR: não reportado; pNET: tumor neuroendócrino pancreático; SSA: análogo de somatostatina; TGI: trato gastrointestinal.

Fonte: elaboração própria.

Quadro 14. Características do estudo incluído na análise dos PARECERISTAS.

Estudo (Nº registro)	CABINET ^{15a-f} (NCT03375320)	
Publicação (Autor, ano)	Chan, 2025 ¹⁵	
País, cenário	Estados Unidos da América, 62 centros	
Desenho	Estudo clínico randomizado	
População (n)	Coorte extrapancreática	Coorte pancreática
	<p>Cabozantinibe n= 134 Placebo n= 69</p> <p>Idade mediana Cabozantinibe: 66 (28-86) anos Placebo: 66 (30-82) anos</p> <p>Sexo Cabozantinibe: 74F (55%) Placebo: 31F (45%)</p> <p>Características clínicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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); 	<p>Cabozantinibe n= 64 Placebo n= 31</p> <p>Idade mediana Cabozantinibe: 60 (29-79) anos Placebo: 64 (39-79) anos</p> <p>Sexo Cabozantinibe: 27F (42%) Placebo: 13F (42%)</p> <p>Características clínicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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).

	<p>Grau 3 (6% cabozantinibe; 7% placebo); Desconhecido (2% cabozantinibe; 1% placebo).</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<ul style="list-style-type: none"> - 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.
Intervenção	<p>Cabozantinibe 60 mg administrado por via oral uma vez ao dia</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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	<p>Placebo administrado por via oral uma vez ao dia</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	
Desfechos e time point de avaliação	<p><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.</p> <p><i>Desfechos secundários:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> (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; 	

	<p>(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;</p> <p>(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).</p> <p><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></p>
Principais critérios de inclusão e exclusão	<p><i>Inclusão:</i></p> <p>(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;</p> <p>(2) graus tumorais da OMS de 1 a 3 (uma escala de três pontos, com 3 indicando tumores com maiores índices de proliferação);</p> <p>(3) apresentar progressão da doença, de acordo com os critérios RECIST 1.1, nos 12 meses anteriores à inclusão;</p> <p>(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).</p> <p>(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.</p> <p>(6) tratamento concomitante com com análogos da somatostatina era permitido se a dose tivesse permanecido estável por pelo menos 2 meses antes da inclusão.</p> <p>(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.</p> <p><i>Exclusão</i></p> <p>Pacientes com carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado e aqueles com carcinoma neuroendócrino de alto grau sem especificação do status de diferenciação não foram elegíveis.</p>
Financiamento	National Cancer Institute of the National Institutes of Health dos Estados Unidos e pela empresa farmacêutica Exelixis.

Legenda: n: número de participantes; FDA, Food and Drug Administration; RECIST 1.1, Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos; F, feminino; mg, miligramas; EORTC QLQ-C30, Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer; EORTC QLQ-GINET21, Tumores Neuroendócrinos Gastrointestinais 21; OMS, Organização Mundial da Saúde.

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

- As características dos estudos incluídos pelo PROPONENTE foram apresentadas de forma narrativa e por meio das tabelas 3 e 4, do documento 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, páginas 36-38. As características dos estudos incluídos foram extraídas da publicação referente aos estudos NCT01466036⁸ e o CABINET (NCT03375320)¹⁵.
- 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 CABINET¹⁵.
 - O estudo CABINET¹⁵ é um 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 CABINET¹⁵.

7.5.2 Resultados dos estudos incluídos

O PROPONENTE descreveu os resultados do ECR¹⁵ incluído nas páginas 39 a 42 do documento 20252000290_PTC - Revisão Sistemática. Os resultados do estudo de braço único (NCT01466036)⁸ foram apresentados nas páginas 39 a 42 do documento 20252000290_PTC- Revisão Sistemática. Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados pelo PROPONENTE na Tabela 5 (Quadro 15).

Os PARECERISTAS incluíram um ECR - CABINET¹⁵ - do qual foram extraídos os resultados do artigo e dos suplementos. A população do estudo incluiu duas coortes de tumores neuroendócrinos, a coorte com tumores extrapancreáticos e a coorte com tumores pancreáticos.

Os resultados dos ECR incluídos para cada desfecho foram apresentados pelos PARECERISTAS nos Quadros 16 e 17.

Quadro 15. Resultados dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

Tabela 5: Síntese dos resultados de eficácia dos estudos incluídos.

Estudo Registro ClinicalTrials	População (n)	Sobrevida livre de progressão	Sobrevida global	Taxa de resposta tumoral
NCT01466036 ^{53,56}	epNET (n = 41)	17,6 meses (IC95% 8,3 a 23,8)	36,1 meses (IC95% 20,6 a 65,5)	Resposta parcial C: 15% (IC95% 7 a 28) Doença estável C: 63% (NR)
	pNET (n = 20)	21,1 meses (IC95% 8,6 a 32)	37,3 meses (IC95% 14,5 a 70,7)	Resposta parcial C: 15% (IC95% 5 a 36) Doença estável C: 75% (NR)
CABINET NCT03375320 ^{45,54,55}	pNET (n = 95; Cabozantinibe: n = 64 e Placebo: 31) ^a	Cabozantinibe: 13,8 meses (IC95% 9,2 a 18,5) Placebo: 4,4 meses (IC95% 3,0 a 5,9) HR 0,23 (IC95% 0,12 a 0,42; valor-p < 0,001)	Cabozantinibe: 40,0 meses Placebo: 31,1 meses HR 0,95 (IC95% 0,45 a 2,00)	Resposta parcial C/P: 19% IC95% 10 a 30)/0% (IC95% 0 a 11) Doença estável C/P: 61%/55% Doença progressiva C/P: 8%/39% Não avaliável C/P: 12%/6%
	epNET (n = 203; Cabozantinibe: n = 134 e Placebo: n = 69) ^a	Cabozantinibe: 8,4 meses (IC95% 7,6 a 12,7) Placebo: 3,9 meses (IC95% 3,0 a 5,7) HR 0,38 (IC95% 0,25 a 0,59; valor-p < 0,001)	Cabozantinibe: 21,9 meses (IC95% 18,8 a 30,4) Placebo: 19,7 meses (IC95% 14,2 a 30,0) HR 0,86 (IC95% 0,56 a 1,31)	Resposta parcial C/P: 5% (IC95% 2 a 10)/0% (IC95% 0 a 5) Doença estável C/P: 65%/54% Doença progressiva C/P: 11%/35% Não avaliável C/P: 19%/12%

Dados são apresentados como mediana (IC95%) ou % (IC95%), a não ser quando indicado.

^a Dados reportados na publicação de Chan et al., (2024).⁴⁵

^b Dados reportados na publicação de Strosberg et al., (2025).⁵⁵

C: cabozantinibe; epNET: tumores neuroendócrinos extrapancreáticos; HR: *hazard ratio*; NET: tumores neuroendócrinos; NR: não reportado; P: placebo; pNET: tumores neuroendócrinos pancreático.

Fonte: elaboração própria.

Quadro 16. Resultados do estudo incluído na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia em pacientes com tumores neuroendócrinos bem ou moderadamente diferenciados, localmente avançados ou metastáticos, histologicamente confirmados, de origem extrapancreática ou pancreática.

ESTUDO (Autor, ano)	SOBREVIDA GLOBAL	SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO	TAXA DE RESPOSTA COMPLETA	QUALIDADE DE VIDA
CABINET (Chan, 2025)¹⁵	<p>Coorte extrapancreática <i>Time point: até 60 meses</i></p> <p>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.</p> <p>HR 0,86 (IC 95% 0,56 a 1,31)</p> <p>IC compatível com redução de 44% a aumento de 31% no risco de morte com o uso de cabozantinibe comparado ao placebo.</p> <p>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.</p> <p>Coorte pancreática <i>Time point: até 60 meses</i></p>	<p>Coorte extrapancreática <i>Time point: até 36 meses</i></p> <p>A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 8,4 (7,6 a 12,7) meses no grupo <u>cabozantinibe 60 mg</u> e de 3,9 (3,0 a 5,7) meses no grupo placebo.</p> <p>HR 0,38 (IC 95% 0,25 a 0,59)</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	Desfecho não avaliado.	<p>Coorte extrapancreática <i>Time point: até 60 semanas</i></p> <p>Na semana 60, a média da pontuação do EORTC QLQ-C30 (0-100; escores mais altos indicam melhor qualidade de vida) foi de 75,1 no grupo <u>cabozantinibe 60 mg</u> e 78,9 no grupo placebo.</p> <p>A qualidade de vida geral relacionada à saúde permaneceu estável ao longo do tempo e foi semelhante nos dois grupos entre os pacientes que preencheram os questionários. Na semana 60, 15 pacientes no grupo cabozantinibe e três no grupo placebo responderam ao questionário.</p> <p>(Dado estimado a partir de análise das figuras 5A e 5B do suplemento Chan, 2025, por meio da ferramenta WebPlotDigitizer)</p> <p><i>Time point: 12 semanas</i></p> <p>Um resumo do estudo CABINET^{15b} apresentou a estimativa de pontuação média do EORTC QLQ-C30 entre linha de base e após 12 semanas. Com alteração média de 9,5 (erro padrão (EP) 2,2; p =</p>

	<p>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.</p> <p>HR 0,95 (IC 95% 0,45 a 2,00)</p> <p>IC compatível com redução de 55% a aumento de 100% no risco de morte com o uso de cabozantinibe comparado ao placebo.</p> <p>O tempo médio de acompanhamento de sobrevivência foi de 23,1 meses, com 21 mortes (33%, 21/64) no grupo do cabozantinib e 11 mortes (35%, 11/31) no grupo do placebo.</p>	<p>Coorte pancreática</p> <p><i>Time point: até 36 meses</i></p> <p>A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 13,8 (9,2 a 18,5) meses no grupo <u>cabozantinibe 60 mg</u> e de 4,4 (3,0 a 5,9) meses no grupo placebo.</p> <p>HR 0,23 (IC 95% 0,12 a 0,42)</p> <p>IC compatível com redução de 58% a 88% no risco de progressão da doença com o uso de cabozantinibe comparado ao placebo.</p> <p>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.</p>		<p>0,001) em pacientes que receberam <u>cabozantonibe 60 mg</u> (n=113) e alteração média de 0,2 (EP 3,1; p = 0,95) no grupo placebo (n=59), resultando em alterações estatisticamente significantes em relação à linha de base entre os braços (p = 0,02).</p> <p>Coorte pancreática</p> <p><i>Time point: 60 semanas</i></p> <p>Na semana 60, a média da pontuação do 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.</p> <p>A qualidade de vida geral relacionada à saúde permaneceu estável ao longo do tempo e foi semelhante nos dois grupos entre os pacientes que preencheram os questionários. Na semana 60, 16 pacientes no grupo cabozantinibe responderam ao questionário. No grupo placebo, um paciente respondeu ao questionário na semana 48 e zero na semana 60.</p> <p>Não foi possível calcular a diferença de médias após 60 semanas, devido à ausência de dados para o grupo placebo.</p>
--	--	---	--	--

				<p>(Dado estimado a partir de análise das figuras 5A e 5B do suplemento Chan, 2025, por meio da ferramenta WebPlotDigitizer)</p> <p>Um resumo do estudo CABINET^{15b} apresentou a estimativa de pontuação média do EORTC QLQ-C30 entre linha de base e após 12 semanas. Com alteração média de 8,0 (erro padrão (EP) 3,0; $p = 0,008$) em pacientes que receberam <u>cabozantonibe 60 mg</u> (n=53) e alteração média de 6,8 (EP 4,4; $p = 0,12$) no grupo placebo (n=28). As alterações médias em relação à linha de base não diferiram estatisticamente entre os braços ($p = 0,82$).</p>
--	--	--	--	---

Legenda: NE, não estimável; IC: Intervalo de Confiança; n: número de participantes; HR: Hazard Ratio; RR: Razão de risco.

Quadro 17. Resultados do estudo incluído na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança em pacientes com tumores neuroendócrinos bem ou moderadamente diferenciados, localmente avançados ou metastáticos, histologicamente confirmados, de origem extra-pancreática ou pancreática.

Estudo (Autor, ano)	Quaisquer eventos adversos	Eventos adversos graves
CABINET (Chan, 2025) ¹⁵	<p><i>Frequência de qualquer evento pelo menos possivelmente relacionado ao tratamento</i></p> <p><i>Time point: até 60 meses</i></p> <p>Coorte extrapancreática</p> <p>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.</p> <p>RR 1,20 (IC95% (1,07 a 1,34))</p> <p>IC compatível com aumento de 7% a 34% na proporção de pacientes com quaisquer eventos adversos com cabozantinibe 60 mg comparada à placebo.</p> <p>No grupo <u>cabozantinibe 60 mg</u>, os eventos adversos mais comuns foram fadiga (82/132; 62%) e diarreia (74/132; 56%).</p> <p>No grupo placebo, os eventos adversos mais comuns também foram fadiga (28/132; 42%) e diarreia (20/132; 30%).</p> <p>Coorte pancreática</p> <p>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.</p> <p>RR 1,17 (IC95% 1,00 a 1,37)</p>	<p><i>Frequência de evento adverso de grau 3 a 5*, pelo menos possivelmente relacionado ao tratamento</i></p> <p><i>Time point: até 60 meses</i></p> <p>Coorte extrapancreática</p> <p>Foram reportados eventos adversos graves (de grau 3 a 5) em 62% (82/132) pacientes no grupo <u>cabozantinibe 60 mg</u>, e 27% (18/67) pacientes no grupo placebo.</p> <p>RR 2,31 (IC95% 1,52 a 3,51)</p> <p>IC compatível com aumento de 52% a 251% na proporção de pacientes com eventos adversos graves com o uso de cabozantinibe comparado ao placebo.</p> <p>No grupo <u>cabozantinibe 60 mg</u>, os eventos adversos graves mais comuns foram hipertensão (28/132; 21%) e fadiga (17/132; 13%).</p> <p>No grupo placebo, os eventos adversos mais comuns foram fadiga (5/132; 7%) e diarreia (3/132; 4%).</p> <p>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.</p> <p>Coorte pancreática</p>

Estudo (Autor, ano)	Quaisquer eventos adversos	Eventos adversos graves
	<p>IC compatível com nenhum efeito (1,00) a aumento de 37% na proporção de pacientes com eventos adversos graves com o uso de cabozantinibe comparado ao placebo.</p> <p>No grupo <u>cabozantinibe 60 mg</u>, os eventos adversos mais comuns foram fadiga (47/63; 75%) e diarreia (37/63; 59%).</p> <p>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%) .</p>	<p>Foram reportados eventos adversos graves (de grau 3 ou 4) em 65% (41/63) pacientes no grupo <u>cabozantinibe 60 mg</u>, e 23% (7/31) pacientes no grupo placebo.</p> <p>RR 2,88 (IC95% 1,47 a 5,67)</p> <p>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.</p> <p>No grupo <u>cabozantinibe 60 mg</u>, os eventos adversos mais comuns foram hipertensão (14/63; 22%), fadiga (7/63; 11%) e evento tromboembólico (7/63; 11%).</p> <p>No grupo placebo, os eventos adversos mais comuns foram os de hipertensão (3/31; 10%), fadiga (1/31; 3%) e náusea (1/31; 3%).</p> <p>Nenhum evento de grau 5 foi observado na coorte de tumores neuroendócrinos pancreáticos.</p>

*De acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos versão 5. Grau 1 Leve: assintomático ou com sintomas leves; apenas observações clínicas ou diagnósticas; intervenção não indicada. Grau 2 Moderado: intervenção mínima, local ou não invasiva indicada; limitação das atividades instrumentais da vida diária. Grau 3 Grave ou clinicamente significativo, mas sem risco imediato à vida: hospitalização ou prolongamento da hospitalização indicado; incapacitante; limitando as atividades de autocuidado da vida diária. Grau 4: Consequências fatais; intervenção urgente indicada. Grau 5: Morte relacionada a evento adverso.

Legenda: IC: Intervalo de Confiança; n: número de participantes; RR: Risco Relativo.

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos

- O PROPONENTE apresentou os resultados dos estudos incluídos de forma narrativa e com tabelas. Os PARECERISTAS também descreveram narrativamente e por tabelas, e, quando possível e apropriado, calcularam as estimativas de efeito e medidas de dispersão para os desfechos apresentados.
- O PROPONENTE apresentou resultados de eficácia do cabozantinibe comparado ao placebo provenientes de um ECR (CABINET)¹⁵ e de um estudo braço único (NCT01466036)⁸. Os PARECERISTAS apresentaram os resultados de eficácia e segurança do cabozantinibe comparado ao placebo provenientes de um ECR (CABINET)¹⁵.
- O PROPONENTE e os PARECERISTAS apresentaram os dados para os tumores neuroendócrinos extrapancreáticos e pancreáticos.
- Pelos resultados do ECR CABINET¹⁵ observou-se que o tratamento com cabozantinibe, nos pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos ou pancreáticos, bem ou moderadamente diferenciados, não ressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias:
- **Tumores extrapancreáticos:**
 - o 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.
 - o 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.
 - o 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.

- o 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.
- o 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.

- **Tumores pancreáticos:**

- o A estimativa pontual indicou uma redução de 5% no **risco de morte** no grupo cabozantinibe em comparação ao placebo, com um intervalo de confiança compatível com redução de 55% a aumento de 100% (HR 0,95; IC 95% 0,45 a 2,00). 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.
- o A estimativa pontual indicou uma redução de 77% no risco de **progressão da doença**, em comparação ao placebo, com um intervalo de confiança compatível com redução de 58% a 88% (HR 0,23; IC 95% 0,12 a 0,42). 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.
- o Após 60 semanas, a média da pontuação de **qualidade de vida** (EORTC QLQ-C30) foi de 82,8 no grupo cabozantinibe. No grupo placebo o valor não foi estimado, pois nenhum paciente teve seguimento na semana 60. 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.

- o A estimativa pontual indicou um aumento de 188% na proporção de pacientes que apresentaram **eventos adversos graves** no grupo cabozantinibe em comparação ao placebo, com um intervalo de confiança compatível com aumento de 47% a 467% (RR 2,88; IC 95% 1,47 a 5,67). 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.
- o A estimativa pontual indicou um aumento de 17% na proporção de pacientes que apresentaram **quaisquer eventos adversos** no grupo cabozantinibe em comparação ao placebo, com um intervalo de confiança compatível com nenhum efeito até aumento de 37% (RR 1,17; IC 95% 1,00 a 1,37). 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.
- o O desfecho da taxa de resposta completa não foi avaliado.

Para o desfecho da qualidade de vida no grupo com tumores pancreáticos, no período de 60 semanas, os dados disponibilizados no estudo Chan 2025¹⁵ e seus suplementos não permitiram o cálculo de medidas sumárias (diferença de médias) e seus intervalos de confiança. Além disso, os dados da pontuação no período de 60 semanas são provenientes de um pequeno número de participantes, com perda de seguimento significativa. Também não foi descrito se houve mascaramento dos participantes, equipe e avaliadores dos desfechos (viés de performance e detecção incertos). Devido a essas limitações, a certeza das evidências foi julgada como muito baixa para ambos os tipos de tumores. Nesses casos, as estimativas numéricas são limitadas e futuros estudos podem mudá-las substancialmente. A estimativa de efeito e a certeza da evidência impactarão na tomada de decisão.

7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 18. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Ferramenta	<p>“A avaliação do risco de viés do estudo CABINET foi realizada de acordo com a ferramenta RoB 2”</p> <p>“A avaliação do risco de viés do estudo NCT01466036 foi realizada de acordo com a ferramenta Joanna Briggs Institute checklist for case series, por se tratar de estudo clínico de braço único, sem grupo controle”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, página 43]</p>	Adequado	Tabela de Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1) para ensaios clínicos randomizados
Revisores envolvidos	<p>“Esta avaliação foi realizada por dois revisores independentes, com discrepâncias resolvidas por consenso ou terceiro revisor.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, página 33]</p>	Adequado	Dois revisores de forma independente
Resolução divergências	<p>“Esta avaliação foi realizada por dois revisores</p>	Adequado	Terceiro revisor

	<p>independentes, com discrepâncias resolvidas por consenso ou terceiro revisor.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, página 33]</p>		
--	--	--	--


























Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

- O PROPONENTE utilizou a ferramenta da Cochrane de risco de viés, a RoB 2.0, para a avaliação do ECR incluído; e a ferramenta *Joanna Briggs Institute checklist for case series* para a avaliação do estudo de braço único. O PROPONENTE informou que a avaliação foi realizada por dois avaliadores independentes e com resolução de divergências por consenso ou terceiro avaliador.
- Os PARECERISTAS utilizaram a ferramenta Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1) para avaliação do ensaio clínico randomizado incluído. Além disso, as avaliações foram realizadas por dois revisores de forma independente e um terceiro revisor foi consultado em caso de divergências, conforme recomendações das Diretrizes Metodológicas^{1,2}.
- A escolha dos PARECERISTAS pelo uso da versão Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1) se justifica pela ausência do domínio “relato seletivo dos desfechos” na versão 2 (RoB 2.0). A versão 2.0 da ferramenta RoB foi desenvolvida para ser utilizada em conjunto com a ferramenta RoB-ME (Risk Of Bias due to Missing Evidence in a synthesis), que aborda em separado alguns aspectos do viés de relato. Contudo, essa ferramenta ainda é pouco utilizada na prática e o uso da ferramenta RoB 2.0 sozinha pode resultar em uma avaliação incompleta.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo PROPONENTE foi relatada na Figura 5 e apêndice 2 do documento 20252000290_PTC - Revisão Sistemática – página 43 e 82-83, e os resultados seguem abaixo na Figura 3.

Figura 3. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

Figura 5: Avaliação do risco de viés do estudo CABINET, a partir da ferramenta RoB 2.

	D1	D2	D3	D4	D5
Sobrevida livre de progressão					
Sobrevida global					
Taxa de resposta					
Eventos adversos sérios ou graves					
Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos					

Círculos verdes representam baixo risco de viés.

D1: Viés no processo de randomização; D2: Desvios da intervenção pretendida; D3: Viés devido a dados faltantes; D4: Viés na aferição dos desfechos; D5: Viés no relato dos desfechos.

Fonte: elaboração própria.

[Figura transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, página 43].

Os PARECERISTAS utilizaram a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane (RoB versão 1) e o estudo¹⁵ foi avaliado com alto risco de viés de atrito em todos os desfechos; risco incerto de viés de detecção e risco incerto de viés de performance para os desfechos de qualidade de vida e os de segurança. Os resultados estão apresentados no Quadro 19 e na Figura 4.

Quadro 19. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Estudo / domínio	CABINET ¹⁵
Geração da sequência de alocação	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: <i>"After a patient is registered, they will be assigned to one of the two treatment arms (cabozantinib vs. placebo) in a 2:1 ratio utilizing a permuted block schedule. The goal of the algorithm is to maintain arm balance with respect to the following important stratification factors."</i></p> <p><i>"Randomization was stratified according to concurrent somatostatin analogue use and primary tumor site (midgut gastrointestinal and unknown primary vs. nonmidgut gastrointestinal, lung, or other sites) in the extrapancreatic neuroendocrine tumors cohort and according to concurrent somatostatin analogue use and previous sunitinib therapy in the pancreatic neuroendocrine tumors cohort."</i></p> <p><i>"When combined, these stratification factors create four stratum levels for each cohort, and each stratum level will have its own patient allocation schedule. The possible block size for this study is six."</i></p> <p>Justificativa: a randomização foi realizada por um método considerado correto. As citações sobre a randomização foram extraídas do artigo (Chan 2025¹⁵) e do suplemento "protocol"¹⁵ na página 23.</p>

Sigilo de alocação		<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “All site staff will use OPEN to enroll patients to this study. It is integrated with the CTSU Enterprise System for regulatory and roster data and, upon enrollment, initializes the patient in the Rave database.”</p> <p>Justificativa: o estudo utilizou um sistema centralizado (OPEN) para registro dos pacientes. Esse sistema mantém o sigilo de alocação durante o estudo. A citação sobre o sigilo de alocação foi extraída da página 22, no suplemento “protocol” do estudo Chan 2025¹⁵.</p>
Mascaramento (participantes e equipe)	Sobrevida global	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “Patients and investigators will be blinded to treatment assignment until final analysis of the <u>primary endpoint</u>.”</p> <p>“The initial blinded, patient-specific clinical supplies of cabozantinib/placebo will be requested by the Alliance Statistical and Data Center at the time of randomization and should arrive at the clinical site ≤ approximately 7-10 days after randomization.”</p> <p>“Patients continued the blinded trial regimen until the occurrence of disease progression, unacceptable toxic effects, or withdrawal of consent.”</p> <p>“Cabozantinib (NSC 761968) is supplied as 20 mg tablets. The 20 mg and matching placebo tablets are round, yellow film coated containing microcrystalline cellulose, lactose anhydrous, hydroxypropyl cellulose, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, and Opadry yellow film coating. Cabozantinib and placebo tablets are packaged as 30 tablets per bottle.”</p> <p>Justificativa: é descrito no estudo e no suplemento que o cegamento foi mantido até a análise final do desfecho primário (sobrevida livre de progressão). No entanto, não há informação se o cegamento foi preservado para as análises dos desfechos secundários. Porém, este desfecho provavelmente não é influenciado pela falta de mascaramento. As citações sobre a mascaramento foram extraídas do artigo (Chan 2025¹⁵) e do suplemento “protocol”¹⁵ nas páginas 12, 33 e 59.</p>
	Sobrevida livre de progressão	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “Patients and investigators will be blinded to treatment assignment until final analysis of the <u>primary endpoint</u>.”</p> <p>“The initial blinded, patient-specific clinical supplies of cabozantinib/placebo will be requested by the Alliance Statistical and Data Center at the time of randomization and should arrive at the clinical site ≤ approximately 7-10 days after randomization.”</p> <p>“Patients continued the blinded trial regimen until the occurrence of disease progression, unacceptable toxic effects, or withdrawal of consent.”</p> <p>“Cabozantinib (NSC 761968) is supplied as 20 mg tablets. The 20 mg and matching placebo tablets are round, yellow film coated containing</p>

		<p><i>microcrystalline cellulose, lactose anhydrous, hydroxypropyl cellulose, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, and Opadry yellow film coating. Cabozantinib and placebo tablets are packaged as 30 tablets per bottle."</i></p> <p>Justificativa: participantes e equipe foram mascarados para o desfecho. As citações sobre a mascaramento foram extraídas do artigo (Chan 2025¹⁵) e do suplemento "protocol"¹⁵ nas páginas 12, 33 e 59.</p>
	Taxa de resposta completa	Desfecho não avaliado.
	Qualidade de vida	<p>INCERTO</p> <p>Citação: <i>"Patients and investigators will be blinded to treatment assignment until final analysis of the <u>primary endpoint</u>."</i></p> <p><i>"The initial blinded, patient-specific clinical supplies of cabozantinib/placebo will be requested by the Alliance Statistical and Data Center at the time of randomization and should arrive at the clinical site ≤ approximately 7-10 days after randomization."</i></p> <p><i>"Patients continued the blinded trial regimen until the occurrence of disease progression, unacceptable toxic effects, or withdrawal of consent."</i></p> <p><i>"Cabozantinib (NSC 761968) is supplied as 20 mg tablets. The 20 mg and matching placebo tablets are round, yellow film coated containing microcrystalline cellulose, lactose anhydrous, hydroxypropyl cellulose, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, and Opadry yellow film coating. Cabozantinib and placebo tablets are packaged as 30 tablets per bottle."</i></p> <p>Justificativa: é descrito no estudo e no suplemento que o cegamento foi mantido até a análise final do desfecho primário (sobrevida livre de progressão). No entanto, não há informação se o cegamento foi preservado para as análises dos desfechos secundários. Além disso, a quebra do cegamento no momento da progressão da doença (período open label) pode ter influenciado a conduta clínica e a percepção subjetiva dos desfechos. Este desfecho provavelmente é influenciado pela falta de mascaramento. As citações sobre a mascaramento foram extraídas do artigo (Chan 2025¹⁵) e do suplemento "protocol"¹⁵ nas páginas 12, 33 e 59.</p>
	Eventos adversos graves	<p>INCERTO</p> <p>Idem acima</p>
	Quaisquer eventos adversos	<p>INCERTO</p> <p>Idem acima</p>
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Sobrevida global	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: <i>"Patients and investigators will be blinded to treatment assignment until final analysis of the <u>primary endpoint</u>."</i></p>

		<p>Justificativa: No suplemento "protocol"¹⁵ do estudo, é descrito que o cegamento foi mantido até a análise final do desfecho primário (sobrevida livre de progressão). No entanto, não há informação se o cegamento foi preservado para as análises dos desfechos secundários. Porém, este desfecho provavelmente não é influenciado pela falta de mascaramento. A citação sobre o mascaramento foi extraída do suplemento "protocol"¹⁵ na página 12.</p>
	<p>Sobrevida livre de progressão</p>	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: <i>"The <u>primary end point</u> in our trial was defined as the time from randomization to radiographic progressive disease, according to RECIST 1.1, as determined retrospectively by blinded independent central review, or death from any cause."</i></p> <p><i>"Patients and investigators will be blinded to treatment assignment until final analysis of the <u>primary endpoint</u>."</i></p> <p><i>"If investigator assessments of progressive disease were confirmed in real time by central reviewers unaware of trial-group assignments, patients were made aware of their trial-group assignment; if progression was not confirmed, patients continued with their assigned protocol unaware of their assigned group."</i></p> <p>Justificativa: os avaliadores foram mascarados para o desfecho. As citações sobre o mascaramento foram extraídas do artigo (Chan 2025¹⁵) e do suplemento "protocol" na página 12.</p>
	<p>Taxa de resposta completa</p>	<p>Desfecho não avaliado.</p>
	<p>Qualidade de vida</p>	<p>INCERTO</p> <p>Citação: <i>"Patients and investigators will be blinded to treatment assignment until final analysis of the <u>primary endpoint</u>."</i></p> <p>Justificativa: No suplemento "protocol" do estudo¹⁵, é descrito que o cegamento foi mantido até a análise final do desfecho primário (sobrevida livre de progressão). No entanto, não há informação se o cegamento foi preservado para as análises dos desfechos secundários. Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento. A citação sobre o mascaramento foi extraída do suplemento "protocol"¹⁵ na página 12.</p>
	<p>Eventos adversos graves</p>	<p>INCERTO</p> <p>Idem acima</p>
	<p>Quaisquer eventos adversos</p>	<p>INCERTO</p> <p>Idem acima</p>

Dados incompletos dos desfechos	Sobrevida global	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: “As of the data-cutoff date, of the patients assigned to receive cabozantinib, 21 (16%) in the extrapancreatic neuroendocrine tumors cohort and 14 (22%) in the pancreatic neuroendocrine tumors cohort were still receiving treatment with cabozantinib. Of the patients assigned to receive placebo, 7 (10%) in the extrapancreatic neuroendocrine tumors cohort and 2 (6%) in the pancreatic neuroendocrine tumors cohort were still receiving placebo as of the data-cutoff date. The most common reason for discontinuing the regimen in both the cabozantinib and placebo groups of the two cohorts was disease progression (Fig. S1A and S1B).”</p> <p>Justificativa: Apesar da análise por intenção de tratar, as descontinuações foram significativas e desbalanceadas entre os grupos. Foram relatadas altas taxas de perda de seguimento, em ambos os grupos e coortes (acima de 15%), conforme reportado no suplemento do estudo Chan 2025¹⁵, nas figuras 1A e 1B, páginas 12 e 13. Entre as razões para descontinuação do tratamento, além da progressão da doença, são citados eventos adversos, retirada de consentimento, óbito durante o estudo, tratamento alternativo, outras doenças, e outras razões não especificadas. As perdas podem ter afetado o resultado.</p>
	Sobrevida livre de progressão	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima</p>
	Taxa de resposta completa	Desfecho não avaliado.
	Qualidade de vida	<p>ALTO RISCO</p> <p>Justificativa: Na figura 5A do suplemento do estudo Chan, 2025¹⁵, página 22, observou-se que a avaliação da qualidade de vida iniciou com 103 pacientes no grupo cabozantinibe e 56 no placebo na coorte extrapancreática. Após 60 semanas, na medida final da qualidade de vida, os dados analisados foram para um total de 15 pacientes no grupo cabozantinibe e três no grupo placebo. Na coorte pancreática apresentada na figura 5B do suplemento, página 23, a primeira avaliação ocorreu com 46 e 27 pacientes nos grupos cabozantinibe e placebo, respectivamente. Na avaliação final, 16 pacientes no grupo cabozantinibe e zero no grupo placebo foram analisados. Esses dados caracterizam descontinuações significativas e desbalanceadas entre os grupos. As perdas podem ter afetado o resultado.</p>
	Eventos adversos graves	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima</p>
	Quaisquer eventos adversos	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima</p>

Relato seletivo dos desfechos	BAIXO RISCO Justificativa: O protocolo foi registrado prospectivamente (NCT03375320) em 18/12/2017 antes do início do recrutamento.
Outros vieses	BAIXO RISCO Justificativa: Não foram identificadas outras fontes de viés.

Chan, 2025	Geração da 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
	+	+	+	+		?	?	?	+	+		?	?	?	-	-		-	-	-	+	+

Figura 4. Risco de viés ou qualidade metodológica do estudo incluído na análise dos PARECERISTAS.

Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos
<ul style="list-style-type: none"> Segundo o PROPONENTE, a qualidade metodológica do ECR (CABINET)¹⁵ incluído foi classificada como baixo risco de viés para todos os domínios avaliados. O PROPONENTE mencionou, no apêndice 2, na página 82 do documento 20252000290_PTC, que as perdas que ocorreram no estudo foram, predominante, de interrupção do tratamento por progressão da doença, justificando que é um motivo aceitável em oncologia. O PROPONENTE

também julgou como adequado o mascaramento dos participantes, equipe e avaliadores dos desfechos.

- Os PARECERISTAS, utilizando a ferramenta da Cochrane (versão 1), penalizaram o estudo CABINET¹⁵ em relação aos dados incompletos, devido ao número significativo de perdas de seguimento, caracterizando alto risco de viés de atrito. Os PARECERISTAS julgaram como incerto o risco de viés de detecção para os desfechos de qualidade de vida, eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos, devido à falta de descrição do mascaramento dos avaliadores do desfecho. Os PARECERISTAS também julgaram como incerto o risco de viés de performance para os desfechos de qualidade de vida e os de segurança. Essa avaliação deve-se à falta de descrição do mascaramento de participantes e da equipe, bem como ao período "open label" após a progressão da doença, fatores que podem ter influenciado a conduta clínica e a percepção subjetiva dos desfechos.

7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

O PROPONENTE avaliou a certeza das evidências dos desfechos críticos e importantes utilizando a ferramenta GRADE (Quadro 20). Para todos os desfechos avaliados, não houve penalização por risco de viés, visto que o estudo incluído nas análises apresentou metodologia robusta e baixo risco de viés; não houve penalização por inconsistência, por se tratar de estudo único; não houve penalização por evidência indireta, visto que os componentes da questão PICO de interesse (considerando o contexto da presente avaliação de incorporação) foram aqueles avaliados pelos estudos incluídos; e não foi observado risco de viés de publicação. Para o desfecho SG, houve penalização por imprecisão muito grave, considerando o amplo intervalo de confiança, o que não ocorreu nos demais desfechos. Assim, a certeza da evidência foi classificada como alta para todos os desfechos, exceto pelo desfecho de SG, classificada como baixa.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, página 44].

Os PARECERISTAS realizaram avaliação da certeza no conjunto final conforme a metodologia GRADE para o ECR¹⁵ incluído e o resultado está apresentado no Quadro 21.

Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Tabela 6: Avaliação da certeza da evidência de acordo com a metodologia GRADE da comparação cabozantinibe e placebo.

Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Avaliação da certeza			Viés de publicação	Certeza da evidência	Sumário da evidência
			Evidência indireta	Imprecisão				
Sobrevida livre de progressão								
298 (1 ECR)	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	não detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	pNET (n = 95): HR 0,23 (IC95% 0,12 a 0,42; valor-p < 0,001) A mediana da SLP foi de 13,8 meses (IC95% 9,2 a 18,5) em pacientes no grupo cabozantinibe e de 4,4 meses (IC95% 3,0 a 5,9), no grupo placebo. epNET (n = 203): HR 0,38 (IC95% 0,25 a 0,59; valor-p < 0,001) A mediana da SLP foi de 8,4 meses (IC95% 7,6 a 12,7) em pacientes no grupo cabozantinibe e de 3,9 meses (IC95% 3,0 a 5,7), no grupo placebo.	
Sobrevida global								
298 (1 ECR)	não grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	não detectado	⊕⊕○○ BAIXA	pNET (n = 95): HR 0,95 (IC95% 0,45 a 2,00) A mediana da SG foi de 40 meses (IC95% 31,1 a não estimado) em pacientes no grupo cabozantinibe e de 31,1 meses (IC95% 23,4 a não estimado), no grupo placebo. epNET (n = 203): HR 0,86 (IC95% 0,56 a 1,31) A mediana da SG foi de 21,9 meses (IC95% 18,8 a 30,4) em pacientes no grupo cabozantinibe e de 19,7 meses (IC95% 14,2 a 30,0), no grupo placebo.	
Taxa de resposta								
298 (1 ECR)	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	não detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	pNET (n = 95): A taxa de resposta objetiva foi de 19% (IC95% 10 a 30) no grupo cabozantinibe e de 0% (IC95% 0 a 11) no grupo placebo. epNET (n = 203):	
A taxa de resposta objetiva foi de 5% (IC95% 2 a 10) no grupo cabozantinibe e de 0% (IC95% 0 a 5) no grupo placebo.								
Eventos adversos grau 3 ou maior relacionados ao tratamento								
293 (1 ECR)	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	não detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	pNET (n = 94): A incidência foi reportada em 65% dos pacientes no grupo cabozantinibe e em 23%, no grupo placebo. epNET (n = 199): A incidência foi reportada em 62% dos pacientes no grupo cabozantinibe e em 27%, no grupo placebo.	
Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos								
293 (1 ECR)	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	não detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	pNET (n = 94): A incidência de eventos adversos levando à descontinuação do estudo foi reportada em 16% dos pacientes no grupo cabozantinibe e em 0%, no grupo placebo. epNET (n = 199): A incidência de eventos adversos levando à descontinuação do estudo foi reportada em 26% dos pacientes no grupo cabozantinibe e em 13%, no grupo placebo.	

De forma complementar, ressaltamos que os dados observados no estudo de braço único não controlado (NCT01466036) são semelhantes aos observados no ensaio clínico randomizado incluído na avaliação da qualidade da evidência.

^a Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com baixo risco de viés em todos os domínios de acordo com RoB 2.

^b A certeza da evidência foi rebaixada em dois níveis devido à imprecisão, pois os intervalos de confiança são amplos e incluem tanto benefício quanto ausência de efeito (pNET: HR 0,95 [IC 95%: 0,45–2,00]; epNET: HR 0,86 [IC 95%: 0,56–1,31]), o número de eventos foi limitado e viés de diluição causado pelo crossover, que permitiu a migração de 33% a 41% dos pacientes do placebo para o cabozantinibe após progressão.

ECR: ensaio clínico randomizado; epNET: tumores neuroendócrinos extrapancreáticos; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%; NET: tumores neuroendócrinos pancreáticos; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão.

Fonte: elaboração própria.

Quadro 21. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS, para pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos ou pancreáticos bem ou moderadamente diferenciados, não ressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.

Cabozantinibe 60 mg comparado a placebo para pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreático ou pancreáticos bem diferenciados, não ressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.

Paciente ou população: Tumores neuroendócrinos extrapancreáticos ou pancreáticos bem ou moderadamente diferenciados, não ressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.

Contexto: domiciliar

Intervenção: cabozantinibe 60 mg

Comparação: placebo

Desfechos	População	Efeitos absolutos potenciais* (95% IC)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
		Risco com placebo	Risco com cabozantinibe 60 mg				
Sobrevida global	Tumores extrapancreáticos	536 por 1.000	484 por 1.000 (350 para 635)	HR 0,86 (0,56 para 1,31)	203 (1 ECR ¹⁵)	⊕ ○ ○ ○ Muito baixa ^{a,b}	A evidência é muito incerta sobre o efeito do cabozantinibe na sobrevida global.
<i>Time-point: até 60 meses</i>	Tumores pancreáticos	806 por 1.000	342 por 1.000 (179 para 548)	HR 0,95 (0,45 para 2,00)	95 (1 ECR ¹⁵)	⊕ ○ ○ ○ Muito baixa ^{a,b}	
Sobrevida livre de progressão	Tumores extrapancreáticos	580 por 1.000	281 por 1.000 (195 para 400)	HR 0,38 (0,25 para 0,59)	203 (1 ECR ¹⁵)	⊕ ⊕ ○ ○ Baixa ^{a,c}	O cabozantinibe pode reduzir o risco de progressão da doença quando comparado ao placebo.
<i>Time-point: até 36 meses</i>	Tumores pancreáticos	806 por 1.000	315 por 1.000 (179 para 498)	HR 0,23 (0,12 para 0,42)	95 (1 ECR ¹⁵)	⊕ ⊕ ○ ○ Baixa ^{a,d}	
Taxa de resposta completa	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.
Qualidade de vida (EORTC QLQ-C30; 0 a 100 pontos; quanto maior, melhor qualidade de vida)	Tumores extrapancreáticos	Na semana 60, a média da pontuação do EORTC QLQ-C30 foi de 75,1 no grupo cabozantinibe 60 mg e 78,9 no grupo placebo. A pontuação do EORTC QLQ-C30 permaneceu estável ao longo do tempo e foi semelhante nos dois grupos.		-	18 (1 ECR ¹⁵)	⊕ ○ ○ ○ Muito baixa ^{c,e}	A evidência é muito incerta sobre o efeito do cabozantinibe na qualidade de vida.

<i>Time-point: 60 semanas</i>			Na semana 60, a média da pontuação do EORTC QLQ-C30 foi de 82,8 no grupo cabozantinibe 60 mg. Não há dados para o grupo placebo na semana 60. A pontuação do EORTC QLQ-C30 permaneceu estável ao longo do tempo e foi semelhante nos dois grupos.	-	16 (1 ECR ¹⁵)	⊕ ○ ○ ○ Muito baixa ^{e,f}	
Eventos adversos graves	Tumores extrapancreáticos	269 por 1.000	621 por 1.000 (408 para 943)	RR 2,31 (1,52 para 3,51)	199 (1 ECR ¹⁵)	⊕ ○ ○ ○ Muito baixa ^{c,e}	A evidência é muito incerta sobre o efeito do cabozantinibe na proporção de pacientes com eventos adversos graves ^g .
<i>Time-point: até 60 meses</i>	Tumores pancreáticos	226 por 1.000	650 por 1.000 (332 para 1.000)	RR 2,88 (1,47 para 5,67)	94 (1 ECR ¹⁵)	⊕ ○ ○ ○ Muito baixa ^{d,e}	
Quaisquer eventos adversos	Tumores extrapancreáticos	821 por 1.000	985 por 1.000 (878 para 1.000)	RR 1,20 (1,07 para 1,34)	199 (1 ECR ¹⁵)	⊕ ○ ○ ○ Muito baixa ^{c,e}	A evidência é muito incerta sobre o efeito do cabozantinibe na proporção de pacientes com quaisquer eventos adversos.
<i>Time-point: até 60 meses</i>	Tumores pancreáticos	839 por 1.000	981 por 1.000 (839 para 1.000)	RR 1,17 (1,00 para 1,37)	94 (1 ECR ¹⁵)	⊕ ○ ○ ○ Muito baixa ^{c,e}	

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*; **IC:** intervalo de confiança; **HR:** Hazard ratio; **RR:** Risco relativo.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito.

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito observada.

Muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Explicações

a. Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito devido às perdas de seguimento (redução em um nível).

b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança contempla redução importante ou aumento importante no risco de morte (redução de dois níveis).

c. Imprecisão: pequeno tamanho amostral (redução de um nível).

d. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, razão entre limite superior e inferior do IC 95% > 3 (redução em um nível).

e. Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito devido às perdas de seguimento, risco incerto de viés de detecção e de performance (redução em dois níveis).

f. Imprecisão: pequeno tamanho amostral; sem dados de estimativas pontuais e medidas de dispersão (redução em dois níveis).

g. Quatro pacientes no grupo cabozantinibe com tumores extrapancreáticos apresentaram pelo menos um evento de grau 5 que foi considerado possivelmente relacionado ao tratamento — hemorragia gástrica em um paciente, parada cardíaca em um paciente e causa da morte não especificada em dois pacientes.

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências

- O PROPONENTE julgou que a certeza da evidência foi alta para os desfechos sobrevida livre de progressão, taxa de resposta, eventos adversos grau 3 ou maior relacionados ao tratamento e descontinuação do tratamento devido a eventos adversos. O PROPONENTE julgou que a certeza da evidência foi baixa para o desfecho da sobrevida global devido à imprecisão.
- Os PARECERISTAS avaliaram a certeza da evidência proveniente do ECR incluído considerando os dados relatados em Chan 2025¹⁵ e suplementos. Os julgamentos da certeza de evidências foram:
 - Certeza da evidência baixa para o desfecho de sobrevida livre de progressão dos tumores extrapancreáticos e pancreáticos. Certeza da evidência muito baixa para os desfechos de sobrevida global, qualidade de vida e os de segurança em ambos os tipos de tumores.
 - O desfecho da taxa de resposta completa não foi avaliado.
- As razões para redução na certeza da evidência estão relacionadas à imprecisão das estimativas, as quais foram provenientes de um ECR com pequeno tamanho amostral. Algumas estimativas foram compatíveis com intervalos de confiança incluindo nenhum efeito e melhora e/ou piora significativa nos desfechos. Outras estimativas apresentaram razão entre limite superior e inferior do intervalo de confiança acima de três.
- O estudo também apresentou falhas metodológicas, com redução da certeza devido ao alto risco de viés de atrito (perdas de seguimento). Para os desfechos de qualidade de vida e os de segurança, o risco de viés de performance e de detecção foram julgados como incertos (ausência de descrição do mascaramento de participantes e da equipe; e ausência de descrição do mascaramento dos avaliadores dos desfechos).
- Destaca-se que não foi possível estimar a diferença de médias e intervalo de confiança no desfecho de qualidade de vida para os participantes com tumores pancreáticos, no período de 60 semanas, devido ao estudo Chan 2025¹⁵ ter reportado as médias apenas para a intervenção, sem resultados para o grupo placebo (nenhum paciente foi acompanhado na semana 60).

7.6 Discussão e conclusões

Quadro 22. Componentes da discussão e das conclusões.

Sumário da evidência
<p>Análise da proposta (PROPONENTE)</p> <p>“[...] Cabozantinibe melhorou significativamente a SLP da doença, em comparação ao placebo, em pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos ou extrapancreáticos em estágios avançados da doença, em pacientes com progressão após análogos de somatostatina, PRRT com lutécio-177 e terapia alvo, como everolimo ou sunitinibe. [...] Relatam que os dados de SG, sem diferença estatística entre cabozantinibe e placebo, não apresentam maturidade adequada no momento das análises e podem ter sido afetados pelo cruzamento de pacientes entre grupos e pelo emprego de terapias posteriores. A ocorrência de eventos adversos, manejados em sua maioria com redução de dose, foi consistente com o perfil de segurança conhecido do cabozantinibe.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, página 64]</p>
<p>Análise da proposta (PARECERISTAS)</p> <p>As evidências clínicas são oriundas de um ECR (CABINET)¹⁵, que avaliou a eficácia e a segurança do cabozantinibe <i>versus</i> placebo, em pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos ou pancreáticos bem ou moderadamente diferenciados, não ressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.</p> <p>Pelos resultados do ECR CABINET¹⁵ observou-se que o tratamento com cabozantinibe, <u>no período de acompanhamento de até 60 meses</u>, nos pacientes com tumores extrapancreáticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> o 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. o 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.
- o 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.
 - o 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.
 - o 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.
- Pelos resultados do ECR CABINET¹⁵ observou-se que o tratamento com cabozantinibe, no período de acompanhamento de até 60 meses, nos pacientes com **tumores pancreáticos**:
 - o A estimativa pontual indicou uma redução de 5% no **risco de morte** no grupo cabozantinibe em comparação ao placebo, com um intervalo de confiança compatível com redução de 55% a aumento de 100% (HR 0,95; IC 95% 0,45 a 2,00). 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.

- o A estimativa pontual indicou uma redução de 77% no risco de **progressão da doença**, em comparação ao placebo, com um intervalo de confiança compatível com redução de 58% a 88% (HR 0,23; IC 95% 0,12 a 0,42). 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.
 - o Após 60 semanas, a média da pontuação de **qualidade de vida** (EORTC QLQ-C30) foi de 82,8 no grupo cabozantinibe. No grupo placebo o valor não foi estimado, pois nenhum paciente teve seguimento na semana 60. 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.
 - o A estimativa pontual indicou um aumento de 188% na proporção de pacientes que apresentaram **eventos adversos graves** no grupo cabozantinibe em comparação ao placebo, com um intervalo de confiança compatível com aumento de 47% a 467% (RR 2,88; IC 95% 1,47 a 5,67). 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.
 - o A estimativa pontual indicou um aumento de 17% na proporção de pacientes que apresentaram **quaisquer eventos adversos** no grupo cabozantinibe em comparação ao placebo, com um intervalo de confiança compatível com nenhum efeito até aumento de 37% (RR 1,17; IC 95% 1,00 a 1,37). 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.
- O desfecho da taxa de resposta completa não foi avaliado.
 - Para o desfecho da qualidade de vida no grupo com tumores pancreáticos, no período de 60 semanas, os dados disponibilizados no estudo Chan 2025¹⁵ e seus suplementos não permitiram o cálculo de medidas resumo (diferença de médias) e seus intervalos de

confiança. Além disso, os dados da pontuação no período de 60 semanas são provenientes de um pequeno número de participantes, com perda de seguimento significativa. Também não foi descrito se houve mascaramento dos participantes, equipe e avaliadores dos desfechos (viés de performance e detecção incertos). Devido a essas limitações, a certeza de evidências foi julgada como muito baixa para ambos os tipos de tumores. Nesses casos, as estimativas numéricas são limitadas e futuros estudos podem mudá-las substancialmente. A estimativa de efeito e a certeza da evidência impactarão na tomada de decisão.

- **Tumores extrapancreáticos e pancreáticos:**

- o Para os desfechos de sobrevida global, qualidade de vida e os de segurança, a certeza da evidência foi considerada muito baixa. Nesses casos, as estimativas numéricas são limitadas e futuros estudos podem mudá-las substancialmente. A estimativa de efeito e a certeza da evidência impactarão na tomada de decisão.
- o A magnitude e direção do efeito do desfecho da sobrevida livre de progressão foram compatíveis com diferença estatisticamente significativa e certeza da evidência baixa. Contudo, as evidências são baseadas em um único estudo com pequeno tamanho amostral e com limitações metodológicas. Portanto, estimativas futuras podem alterar tanto a magnitude quanto a direção do efeito observado.

Limitações	
PROPONENTE	Análise da proposta (PARECERISTAS)
“Dados de SG também foram apresentados e sugerem uma tendência favorável ao cabozantinibe, embora não tenha sido identificada diferença estatisticamente significativa entre os grupos pela imaturidade dos dados. Essa limitação é esperada no contexto dos tumores neuroendócrinos, que, por sua natureza indolente, requerem longos períodos de seguimento para que diferenças em sobrevida global possam ser adequadamente detectadas. Além disso, o	As evidências da comparação de cabozantinibe <i>versus</i> placebo, oriundas de um ECR fase III (CABINET) ¹⁵ , têm incertezas relacionadas às estimativas imprecisas e limitações metodológicas, devido aos dados incompletos e ausência de descrição de mascaramento dos avaliadores dos desfechos (qualidade de vida e desfechos de segurança). Os resultados de novos estudos podem modificar a direção e o tamanho das estimativas de efeito conhecidas.

<p>desfecho de sobrevida global pode ser impactado por múltiplos fatores, como o cruzamento entre os braços de tratamento e o uso de terapias subsequentes após a progressão da doença.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, página 72]</p>	
Conclusões	
PROPONENTE	Análise da proposta (PARECERISTAS)
<p>“Diante do conjunto de evidências apresentadas, a incorporação de cabozantinibe ao Rol de coberturas obrigatórias da ANS para o tratamento de tumores neuroendócrinos bem diferenciados, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias, mostra-se tecnicamente justificada. A indicação contempla uma população sem opções terapêuticas, para a qual há clara necessidade clínica não atendida. O cabozantinibe demonstrou benefício clínico consistente, independente da localização tumoral, com impacto significativo na SLP e na resposta tumoral, além de perfil de segurança manejável. Sua formulação oral e o fato de já estar disponível para outras indicações facilitam a implementação no contexto da saúde suplementar, sem implicar barreiras regulatórias ou logísticas adicionais. Assim, sua inclusão no Rol contribui para ampliar o acesso a uma opção terapêutica respaldada por evidência científica robusta, com potencial de</p>	<p>As evidências são oriundas de um ECR (CABINET)¹⁵ que comparou o cabozantinibe ao placebo em pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos e pancreáticos.</p> <p>O ECR¹⁵ possui certeza de evidência variando de muito baixa a baixa.</p> <p><u>Sobrevida global cabozantinibe versus placebo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • O efeito do cabozantinibe na sobrevida global é incerto (epNET: HR 0,86; IC 95% 0,56 a 1,31/ pNET: HR 0,95; IC 95% 0,45 a 2,00). A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão dos resultados. <p><u>Sobrevida livre de progressão cabozantinibe versus placebo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • A evidência sugere que o cabozantinibe pode reduzir o risco de progressão da doença quando comparado ao placebo (epNET: HR 0,38; IC 95% 0,25 a 0,59/ pNET: HR 0,23; IC 95% 0,12 a 0,42). A

<p>aprimorar o manejo clínico dessa condição oncológica. ”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 220252000290_PTC - Revisão Sistemática, página 73-74]</p>	<p>certeza da evidência foi classificada como baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão dos resultados.</p> <p><u>Qualidade de vida cabozantinibe versus placebo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • O efeito do cabozantinibe na qualidade de vida é incerto (epNET: média de 75,1 com cabozantinibe versus 78,9 com placebo/ pNET: média de 82,8 com cabozantinibe e sem dados para o grupo placebo). 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. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão dos resultados. <p><u>Eventos adversos graves cabozantinibe versus placebo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • O efeito do cabozantinibe na proporção de pacientes com eventos adversos graves é incerto (epNET: RR 2,31; IC 95% 1,52 a 3,51/ pNET: RR 2,88; IC 95% 1,47 a 5,67). A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão dos resultados.
---	---

	<p><u>Quaisquer eventos adversos cabozantinibe versus placebo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • O efeito do cabozantinibe na proporção de pacientes com quaisquer eventos adversos é incerto (epNET: RR 1,20; IC 95% 1,07 a 1,34/ pNET: RR 1,17; IC 95% 1,00 a 1,37). A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão dos resultados. <p>O desfecho da taxa de resposta completa não foi avaliado.</p> <p>Não foram encontrados estudos avaliando diretamente o cabozantinibe com as opções de tratamento disponíveis na saúde suplementar.</p> <p>De forma geral, os resultados indicam incertezas sobre o efeito do cabozantinibe comparado ao 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.</p>
--	---

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
Não há.

7.7 Elementos pós-texto

Quadro 23. Componentes dos elementos pós-texto.

Elemento	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Adequadas.

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Não há.

8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente:

- ☐ Custos (análise parcial)
- ☒ Custo-efetividade
- ☐ Custo-utilidade
- ☐ Custo-benefício
- ☐ Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente

- O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade do cabozantinibe para adultos com tumores neuroendócrinos (TNE) bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias, sob a perspectiva da saúde suplementar.
- A comparação foi feita com cuidados usuais (placebo + suporte clínico, podendo incluir uso concomitante de análogos de somatostatina) que não compreende terapia antitumoral específica.
- A efetividade foi medida em anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida ganhos (AVG), com base nos dados clínicos do ensaio CABINET¹⁵.
- A análise incluiu custos do medicamento (cabozantinibe), custos assistenciais (acompanhamento clínico), custos relacionados a eventos adversos e custos de cuidados usuais.

8.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 24**.

Quadro 24. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Perspectiva	<p>“Foi realizada avaliação econômica sob a perspectiva da saúde suplementar brasileira [...]”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 11]</p>	Adequado.
Horizonte temporal	<p>“O horizonte temporal foi equivalente ao tempo de vida, com censura aos 90 anos (equivalente a um horizonte temporal de 25,5 anos para o caso-base com idade inicial de 64,5 anos).”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 5]</p>	Adequado.
População-alvo	<p>“Pacientes adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.”</p>	Adequado.

	[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 5]	
Tecnologia	Cabozantinibe	Adequado.
Comparador	<p>“[...] o comparador é definido como cuidados usuais, que não compreende terapia antitumoral específica. Semelhante ao grupo intervenção, os análogos da somatostatina podem ser utilizados concomitantemente no tratamento, compondo os custos de acompanhamento no modelo.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 5]</p>	Adequado.
Taxa de desconto anual	<p>“5% para custos e para efetividade”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 5]</p>	Adequado.
Desfechos de saúde	<p>“• Custos incrementais</p> <ul style="list-style-type: none"> • AVAQs incrementais • AVGs incrementais • Custo por AVAQ ganho (em reais) • Custo por AVG ganho (em reais).” <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 5]</p>	Adequado.
Mensuração da efetividade	Os desfechos clínicos utilizados na avaliação foram obtidos a partir do estudo pivotal de Chan et al. (2025) – CABINET (Alliance A021602) que avaliou a eficácia do cabozantinibe em comparação ao placebo.	Adequado.
Medidas e quantificação de desfechos baseados	“A utilidade dos estados de saúde pré-progressão e progressão foi baseada em estudo de qualidade de vida avaliando as preferências na população do Reino Unido (Swinburn, 2012), utilizando	Adequado.

em preferência (utilidade)	<p>método de time trade-of. No.” modelo, consideramos esses valores com ajuste para a utilidade basal da população brasileira com mais de 60 anos, sendo de 0,761 segundo Santos e colaboradores (2021)</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 22]</p> <p>Além dos estados de saúde, o modelo incorporou desutilidades para capturar o impacto de eventos adversos graves (grau ≥ 3). Essas desutilidades foram multiplicadas pela duração do evento e pela incidência em cada grupo (cabozantinibe vs. cuidados usuais).</p>	
Estimativa de recursos e custos	<p>“No modelo, foram considerados como custos da intervenção somente o cabozantinibe, enquanto o paciente estivesse no estado pré-progressão e não houvesse descontinuado o tratamento. [...] e preço de cabozantinibe, conforme a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e preço fábrica com alíquota de Imposto sobre circulação de mercadorias e serviços (ICMS) de 18% [...]</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 5]</p>	Adequado.
Unidade monetária	Real (R\$)	Adequado.
Método de modelagem	<p>“Optou-se pela realização de modelo de custo-efetividade, avaliando o custo por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ) ganho. [...] O modelo foi adaptado a partir de uma versão internacional desenvolvida pela Ipsen Farmacêutica, com os ajustes necessários para</p>	Adequado.

	<p>refletir o contexto brasileiro. Trata-se de um modelo de sobrevida particionada de três estados de saúde: 1) pré-progressão, 2) progressão e 3) óbito.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 5]</p>	
Pressupostos do modelo	<p>“• Para os eventos adversos, é aplicada a mesma porcentagem de eventos durante todo o tempo do modelo. Na descontinuação do cabozantinibe, o grupo intervenção passa a apresentar a taxa de eventos adversos contabilizada para o grupo comparador.</p> <p>• Os valores de utilidade dependem do estado de saúde e não do tratamento recebido.</p> <p>• As curvas de SLP e SG do grupo placebo foram elaboradas a partir dos respectivos HR observados em relação ao cabozantinibe no estudo CABINET. Como o estudo CABINET permitiu o cruzamento de pacientes do grupo placebo para o tratamento com cabozantinibe após progressão, utilizou-se, na análise de SG, o HR ajustado para o efeito de crossover.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 17]</p>	<p>Parcialmente adequado.</p> <p>A definição de utilidade apenas por estado de saúde não captura diferenças de qualidade de vida relacionadas ao cabozantinibe, sendo os efeitos adversos refletidos apenas por desutilidades. Além disso, a reconstrução das curvas de sobrevida do placebo a partir dos <i>hazard ratios</i> do CABINET, mesmo com ajuste para crossover, aumenta a incerteza das estimativas de benefício.</p>
Métodos analíticos	<p>“[...] foi realizada uma análise de sensibilidade determinística de cenários e análise de sensibilidade determinística univariada (ASDU), assumindo como base o valor resultante da</p>	<p>Adequado.</p>

	<p>análise de custo-utilidade. Também foi realizada análise de sensibilidade probabilística (ASP), de forma a avaliar a consistência geral do modelo; foram configuradas 1.000 simulações, e em sua execução, todos os parâmetros variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 25]</p>	
Planilha (transparência e reprodutibilidade)	Anexo.	Planilha reprodutível.

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente

- Sem comentários adicionais.

8.2 Resultados

Quadro 25. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Parâmetros do estudo	<ul style="list-style-type: none"> Modelo de sobrevida particionada (pré-progressão, progressão, óbito); curvas de SLP, SG e descontinuação extraídas do CABINET e extrapoladas por distribuições paramétricas (ajuste comparado via AIC/BIC). Para o comparador, foram aplicadas as razões de risco do estudo CABINET (SLP para pNET: 0,23; para epNET: 0,38; SG ajustada 	<p>Parcialmente adequado</p> <ul style="list-style-type: none"> O modelo aplica razões de risco ajustadas para crossover (método do ajuste não descrito) para construir a sobrevida global do comparador. Quando o ajuste é removido, a RCUI piora ~81% (de R\$ 566.383/AVAQ no caso-base para R\$ 1.026.981/AVAQ), evidenciando alta sensibilidade do resultado ao ajuste.

	<p>para crossover em pNET: 0,74; e em epNET: 0,65).</p> <ul style="list-style-type: none"> Foi ainda apresentada uma tabela de parâmetros contendo as estimativas pontuais, os limites mínimo e máximo e as distribuições de probabilidade utilizadas nas análises de sensibilidade probabilística (ASP) e determinística univariada (ASDU). 	<ul style="list-style-type: none"> Há uma inversão na Tabela 10 dos HRs de SG ajustada (colocou pNET=0,65 quando a Tabela 3 mostra pNET=0,74 e epNET=0,65)
Estimativa do custo e da efetividade incrementais	<p>O PROPONENTE estimou a efetividade em AVAQ, com utilidades por estado de saúde (pré-progressão e progressão) ajustadas para população brasileira, e os custos sob a perspectiva da saúde suplementar, considerando apenas custos diretos (medicamentos, administração, monitorização, manejo de eventos adversos e fim de vida). Os preços de medicamentos foram baseados na CMED 2024, utilizando Preço Fábrica com 18% quando aplicável. Reportou custos/desfechos médios por braço, diferenças incrementais e RCUI/RCEI do caso-base.</p>	<p>Adequado.</p>
Análise de sensibilidade	<p>O PROPONENTE realizou análises de cenário (horizonte, extrapolações, sem ajuste de crossover, etc.), análise determinística univariada e análise probabilística (≈ 1.000 simulações), informando amplitudes</p>	<p>O modelo é sensível ao crossover: sem ajuste, a RCUI aumenta $\sim 81\%$, indicando dependência crítica dessa suposição.</p>

	e distribuições por parâmetro em tabela.	
Caracterização da heterogeneidade	O PROPONENTE modelou subgrupos por sítio (pNET e epNET), com parâmetros e resultados/RCUI por subtipo, e ponderou resultados pela distribuição de casos do Registro Hospitalar de Câncer.	Adequado.

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente	
<ul style="list-style-type: none"> Sem comentários adicionais. 	

Quadro 26. Razão de custo-efetividade e utilidade incremental da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Item	Efetividade AVAQ	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCUI
Cabozantinibe	1,832	0,649	R\$ 573.823,50	R\$ 367.471,62	R\$ 566.382,95
Cuidado usual	1,183	-	R\$ 206.351,88	-	-
Item	Efetividade AVG	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Cabozantinibe	2,882	0,956	R\$ 573.823,50	R\$ 367.471,62	R\$ 384.192,01
Cuidado usual	1,925	-	R\$ 206.351,88	-	-

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente	
<ul style="list-style-type: none"> Sem comentários adicionais. 	

8.3 Discussão e conclusões

Quadro 27. Componentes da discussão e conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	Segundo a análise do PROPONENTE, o uso de cabozantinibe, em comparação aos cuidados usuais, proporciona um ganho incremental	Embora a avaliação econômica tenha demonstrado maior eficácia do cabozantinibe, os custos incrementais resultaram em razões de custo-

	<p>de 0,649 AVAQs, associado a um custo incremental de R\$ 367.471,62 (considerando a taxa de desconto de 5%). Isso resultou em uma RCUI de R\$ 566.382,95/AVAQ, com taxa de desconto de 5%, e de R\$ 465.593,13/AVAQ sem considerar a taxa de desconto.</p> <p>Além disso, o tratamento com cabozantinibe resultou em um ganho incremental de 0,956 AVG e uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 384.192,01/AVG (com taxa de desconto de 5%), e de R\$ 305.448,44/AVG sem considerar a taxa de desconto.</p>	<p>efetividade elevadas. As limitações metodológicas observadas comprometem a robustez dos resultados e restringem a generalização das conclusões.</p>
Limitações	Não apresentadas.	Sem comentários adicionais.
Generalização dos achados	Não apresentado.	Sem comentários adicionais.
Implicações para a prática		

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
<ul style="list-style-type: none"> Sem comentários adicionais.

8.4 Elementos pós-texto

Quadro 28. Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.

Referências	Foram apresentadas referências para os parâmetros de custo utilizados.	Adequadas.
--------------------	--	------------

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente
<ul style="list-style-type: none">Sem comentários adicionais sobre os elementos pós-texto.

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE está disponível em anexo externo.

9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário⁴ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

9.1 Métodos

Quadro 29. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Parâmetros	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Informações Gerais			
Software utilizado	Microsoft Excel®	Adequado.	Idem.
Modelo	Estático	Adequado.	Idem.
Perspectiva	Saúde Suplementar do Brasil	Adequado.	Idem.
Horizonte temporal	5 anos	Adequado.	Idem.
Tecnologia e comparadores			
Tecnologia	Cabozantinibe (Cabometyx®) -	Adequado	Idem.
Comparador	Cuidados usuais (sem terapia antitumoral ativa)	Adequado.	Os PARECERISTAS não atribuíram custos ao comparador, pois os pacientes em ambos os grupos receberam os mesmos cuidados usuais. Embora existam comparadores ativos listados no Rol, para que os pacientes alcancem a terceira linha de tratamento, eles já teriam recebido essas

			<p>terapias previamente e, portanto, não seriam mais elegíveis para elas. O proponente também reconhece essa limitação, razão pela qual não utilizou comparador ativo. Essa abordagem é mais conservadora e está alinhada à adotada pelo proponente.</p>
Cenários	<ul style="list-style-type: none"> ● Cenário referência: cuidados usuais, sem terapia anti-tumoral ● Cenário projetado: com cabozantinibe + cuidados usuais. 	Adequado	Idem.
Participação no mercado	<p>“(…) adoção gradual da tecnologia, com incremento gradual ao longo do tempo. Nesta análise, foi considerada taxa de adoção como 30% no ano 1, com incremento linear de 10% ao ano, atingindo 70% no quinto ano.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20252000271_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO]</p>	Inadequado	Os pareceristas adotaram um cenário de incorporação mais agressivo, com taxa inicial de 70% e aumento anual de 5%.
População			

População	Adultos (≥ 18 anos), com tumores neuroendócrinos localmente avançados ou metastático, previamente tratados com duas ou mais terapias	Adequado.	Adultos (≥ 18 anos) com tumores neuroendócrinos pancreáticos ou extrapancreáticos bem diferenciados, não ressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.
Cálculo da população elegível	<ul style="list-style-type: none"> ● Projeção da população adulta brasileira (IBGE) ● Beneficiários de planos de saúde ≥ 18 anos ● Cobertura de saúde suplementar ● Prevalência de tumores neuroendócrinos (por 100.000) = 1,75571 ● Incidência de tumores neuroendócrinos (por 100.000) = 0,80797 ● Proporção de pacientes com tumor avançado = 79,3% ● Proporção de pacientes com progressão ao tratamento = 32,9% <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20252000290_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO]</p>	Adequado.	Os PARECERISTAS utilizaram a planilha da ANS que apresenta a proporção de beneficiários de planos de assistência médica na saúde suplementar, juntamente com a estimativa da população de beneficiários para o período de 2024 a 2030, baseada na projeção da população brasileira por idade e sexo calculada pelo IBGE (2018). As demais proporções são as mesmas utilizadas pelo PROPONENTE.

Subgrupos	<p>“Na análise de sensibilidade determinística de cenários, diferentes pressupostos do modelo foram modificados para avaliar o impacto dessas variações nos resultados.</p> <p>Foram realizadas quatro análises de cenários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Considerando somente a população com tumores pancreáticos; • Considerando somente a população com tumores extrapancreáticos. • Considerando a taxa de adoção baixa (10 a 50%); • Considerando a taxa de adoção alta (50 a 90%). <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20252000290_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO]</p>	Adequado	Sem comentários adicionais.
Custos			
Componentes e fontes (tecnologia)	<p>“Os parâmetros de custos da AIO tiveram origem no modelo de avaliação econômica, especificados ano a ano.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20252000290_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO]</p> <p>“(…) foram considerados como custos da intervenção</p>		<p>O custo do cabozantinibe foi definido com base no PF, com a aplicação de 18% de ICMS, publicada pela CMED, em 11/09/2025.</p>

	<p>somente o cabozantinibe, enquanto o paciente estivesse no estado pré-progressão e não houvesse descontinuado o tratamento. A posologia, apresentação e preço de cabozantinibe, conforme a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e preço fábrica com alíquota de Imposto sobre circulação de mercadorias e serviços (ICMS) de 18% (...)"</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20252000290_Estudo de Avaliação Econômica_AES]</p>		
<p>Componentes e fontes (comparadores)</p>	<p>“Os parâmetros de custos da AIO tiveram origem no modelo de avaliação econômica, especificados ano a ano.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20252000290_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO]</p> <p>Dentro desses cuidados usuais, o PROPONENTE incluiu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Consultas e exames de seguimento; ● Tratamentos de suporte (incluindo análogos de 	<p>Adequado.</p>	<p>Os PARECERISTAS contemplaram apenas os custos com a aquisição dos medicamentos.</p>

	<p>somatostatina, quando aplicável);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Custos decorrentes da progressão e do tratamento paliativo; • Eventos adversos 		
Custos associados	O PROPONENTE incluiu todos os possíveis custos associados no escopo de cuidados usuais.	Parcialmente adequado.	Os PARECERISTAS contemplaram apenas os custos com a aquisição dos medicamentos.
Custos não incluídos	Não citados pelo PROPONENTE.	Sem comentários adicionais.	Sem comentários adicionais.
Ajustes	Não realizados.	Sem comentários adicionais.	Sem comentários adicionais.

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente	
<ul style="list-style-type: none"> • O PROPONENTE escolheu o placebo como comparador alegando que a eficácia do tratamento para pacientes com tumores neuroendócrinos avançados, que progrediram ao lutécio ou terapias alvo, não foi bem estabelecida. Além disso, os pacientes poderiam ter recebido todas as terapias disponíveis antes da inclusão no ensaio, justificando o uso do placebo. • Os PARECERISTAS adotaram uma projeção de participação de mercado mais acelerada, considerando que o cabozantinibe representa uma nova alternativa terapêutica em um cenário com opções limitadas de tratamento. • O modelo apresentado pelo PROPONENTE 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 os PARECERISTAS, por sua vez, consideraram apenas o custo de aquisição do medicamento, uma vez que os demais custos estariam igualmente presentes no cenário de cuidado usual. • Com base no estudo CABINET, o PROPONENTE considerou que nem todos os pacientes manteriam a dose completa de 60 mg/dia de cabozantinibe durante todo o tratamento. 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. Além disso, o tempo em tratamento foi estimado por curvas de descontinuação e de sobrevida, indicando que parte dos pacientes interromperia o uso antes do período máximo previsto, consumindo, portanto, menor quantidade do medicamento.

Quadro 30. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente		PARECERISTAS	
Ano	População	Ano	População
2026	276	2026	272
2027	88	2027	86
2028	89	2028	87
2029	89	2029	88
2030	90	2030	88
Total	632	Total	622
Média anual	126	Média anual	124

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo PROPONENTE

- O PROPONENTE replicou a metodologia descrita no estudo de Pujatti et al. (2024)¹⁶, utilizando os microdados do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) referentes ao período de 2020 a 2022. Considerando que o RHC é preenchido majoritariamente por hospitais do SUS, o PROPONENTE adotou como população de referência os 74,8% de adultos brasileiros sem cobertura por planos de saúde. A partir dessa base, calculou a prevalência anual da doença, que variou de 1,70 a 1,84 casos por 100.000 habitantes, resultando em uma prevalência média de 1,76 casos por 100.000 habitantes no período analisado.
- O PROPONENTE estimou a incidência de tumores neuroendócrinos a partir da prevalência observada e da sobrevida média em anos de pacientes neuroendócrinos. A sobrevida foi obtida a partir de modelo de avaliação de custo efetividade, estimada em 2,17 anos. Assim, a incidência foi estimada como 0,78, 0,85 e 0,80 casos por 100.000 habitantes nos anos de 2020, 2021 e 2022, respectivamente. A incidência média foi de 0,81 casos por 100.000 habitantes.
- A partir desses dados, o PROPONENTE estimou ainda que 79,3% dos casos estavam em estágios avançados (III e IV) e que 32,9% apresentavam progressão após tratamento, parâmetros utilizados para definir a população-alvo do cabozantinibe. Para diferenciar os

grupos, considerou-se a proporção de tumores pancreáticos (12,8%) e extrapancreáticos (87,2%).

- No modelo do PROPONENTE foram incluídos tanto os casos prevalentes de 2025 (188 pacientes em 2026, representando a demanda reprimida) quanto os casos incidentes anuais (média de 87 novos por ano).

Quadro 31. Progressão estimada de participação no mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente					
Cenário referência	2026	2027	2028	2029	2030
Cuidado usual	100%	100%	100%	100%	100%
Cabozantinibe	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário projetado 1	2026	2027	2028	2029	2030
Cuidado usual	70%	60%	50%	40%	30%
Cabozantinibe	30%	40%	50%	60%	70%
Pareceristas					
Cenário referência	2026	2027	2028	2029	2030
Cuidado usual	100%	100%	100%	100%	100%
Cabozantinibe	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário projetado 1	2026	2027	2028	2029	2030
Cuidado usual	30%	35%	20%	15%	10%
Cabozantinibe	70%	75%	80%	85%	90%

Quadro 32. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente					
Cenário referência	2026	2027	2028	2029	2030
Cuidado usual	276	88	89	89	90
Cabozantinibe	0	0	0	0	0
Cenário projetado 1	2026	2027	2028	2029	2030
Cuidado usual	193	53	44	36	27
Cabozantinibe	83	118	162	216	279
Pareceristas					
Cenário referência	2026	2027	2028	2029	2030
Cuidado usual	272	86	87	88	88
Cabozantinibe	0	0	0	0	0
Cenário projetado 1	2026	2027	2028	2029	2030
Cuidado usual	82	22	17	13	9
Cabozantinibe	190	65	70	75	80

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente
<ul style="list-style-type: none"> Os PARECERISTAS adotaram uma projeção de participação de mercado mais acelerada, considerando que o cabozantinibe representa uma nova alternativa terapêutica em um cenário com opções limitadas de tratamento.

9.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo proponente foi considerada:

() Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

(x) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente
<ul style="list-style-type: none"> Sem comentários adicionais.

Quadro 33. Resumo dos resultados da AIO.

Critério	AIO Proponente	Comentário sobre a AIO proponente	AIO do relatório
Preço da tecnologia	60 mg: R\$ 46.476,16 40 mg: R\$ 43.658,14 20 mg: R\$ 21.829,06	Adequado.	60 mg: R\$ 46.476,16 40 mg: R\$ 43.658,14 20 mg: R\$ 21.829,06
Impacto por cenário	<p>Atual: sem cabozantinibe</p> <p>Acumulado em 5 anos R\$ 109.268.685,97 (média anual R\$ 21.853.737,2)</p> <p>Projetado 1: com cabozantinibe</p> <p>Acumulado em 5 anos R\$ 192.096.688,20 (média anual</p>	Inadequado	<p>Atual: sem cabozantinibe</p> <p>Acumulado de 5 anos: R\$ 0,00 (média anual R\$ 0,00)</p> <p>Projetado 1: com cabozantinibe</p> <p>Acumulado de 5 anos: R\$ 270.221.628,82 (média anual</p>

	R\$ 38.419.337,6)		R\$ 54.044.325,76)
Impacto incremental	Acumulado de 5 anos: R\$ 82.828.002,24 (média anual R\$ 16.565.600,45)	Inadequado.	Acumulado de 5 anos: R\$ 270.221.628,82 (média anual R\$ 54.044.325,76)
Caracterização da incerteza	<p>“Para identificar as variáveis com maior impacto nos resultados do modelo, foi realizada análise de sensibilidade determinística univariada [...]. Na análise de sensibilidade determinística de cenários, diferentes pressupostos do modelo foram modificados para avaliar o impacto dessas variações nos resultados.”</p> <p>[Texto adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20252000290_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO]</p>	Adequado.	Sem comentários adicionais.

Quadro 34. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROPONENTE			
Custo	Valor	Custo por ciclo	Referência
Cabozantinibe (60 mg)	R\$ 46.476,16	R\$ 43.377,75	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Cabozantinibe (40 mg)	R\$ 43.658,14	R\$ 40.747,60	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Cabozantinibe (20 mg)	R\$ 21.829,06	R\$ 20.373,79	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18%
Custo médio por ciclo		R\$ 31.658,68	
Cuidados usuais	0	0	Assumido ausência de tratamento oncológico específico. Análogos da somatostatina considerados como parte do acompanhamento clínico

Acompanhamento clínico (pré-progressão)	-	R\$ 6.162,31	Microcusteio
Acompanhamento clínico (pós-progressão)	-	R\$ 7.249,43	Microcusteio
Fadiga	R\$ 320,42*	-	Microcusteio
Diarreia	R\$ 320,40*	-	Microcusteio
Hipertensão	R\$ 426,05*	-	Microcusteio
Náusea	R\$ 373,33*	-	Microcusteio
Mucosite oral	R\$ 850,24*	-	Microcusteio
Eritrodisestesia palmo-plantar	R\$ 832,09*	-	Microcusteio
Evento tromboembólico	R\$ 1.103,59*	-	Microcusteio
Custos de final de vida	R\$ 33.657,35	-	Microcusteio
PARECERISTAS			
Custo	Valor	Referência	
Cabozantinibe (60 mg)	R\$ 46.476,16	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18% (05/2025)	
Cabozantinibe (40 mg)	R\$ 43.658,14	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18% (05/2025)	
Cabozantinibe (20 mg)	R\$ 21.829,06	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18% (05/2025)	

*Custos por evento

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados	
<ul style="list-style-type: none"> <p>O modelo apresentado pelo proponente diferenciou os custos referentes aos eventos adversos — calculados a partir da frequência observada no estudo CABINET e por microcusteio — e os custos do acompanhamento clínico, que incluíram consultas, exames e uso de análogos de somatostatina. Os pareceristas, por outro lado, consideraram apenas o custo de aquisição do medicamento, entendendo que os demais custos estariam igualmente presentes no cenário de cuidado usual.</p> 	

Quadro 35. Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente		
Período	Cenário de Referência	Cenário projetado 1
2026	R\$ 24.797.913,54	R\$ 43.578.572,18
2027	R\$ 22.232.349,38	R\$35.129.818,91
2028	R\$ 20.532.202,48	R\$34.863.632,67
2029	R\$ 20.024.082,50	R\$37.101.071,80
2030	R\$ 21.682.138,07	R\$41.423.592,63
Total	R\$ 109.268.685,97	R\$ 192.096.688,20
Média anual	R\$ 21.853.737,2	R\$ 38.419.337,6
PARECERISTAS		
Período	Cenário de Referência	Cenário projetado 1

2026	R\$ 0,00	R\$ 107.393.255,79
2027	R\$ 0,00	R\$ 36.567.002,70
2028	R\$ 0,00	R\$ 39.310.272,11
2029	R\$ 0,00	R\$ 42.078.947,75
2030	R\$ 0,00	R\$ 44.872.150,47
Total	R\$ 0,00	R\$ 270.221.628,82
Média anual	R\$ 0,00	R\$ 54.044.325,76

Comentários sobre o impacto orçamentário total	
<ul style="list-style-type: none"> Com base nas informações do estudo CABINET, o PROPONENTE adotou no modelo a premissa de que a dose média administrada não corresponderia ao uso contínuo de 60 mg/dia. De acordo com essa abordagem, apenas 34% dos pacientes permaneceriam com 60 mg, enquanto 17% utilizariam 40 mg e 49% reduziriam para 20 mg, refletindo os 66% de reduções de dose reportadas no estudo CABINET, com dose mediana efetiva estimada em 38,4 mg. A partir dessa distribuição, o custo médio por ciclo de 28 dias foi calculado em R\$ 31.658,68 (média ponderada das apresentações) PROponente modelou o tempo em tratamento por meio de curvas de descontinuação e de sobrevida livre de progressão/geral ajustadas por distribuições paramétricas a partir dos hazard ratios do CABINET, o que implica que parte dos pacientes interrompe o tratamento antes de completar o período máximo e, consequentemente, não consome a dose cheia. O modelo do PROPONENTE incorporou separadamente custos relacionados a eventos adversos (estimados pela frequência observada no CABINET e por microcusteio) e ao acompanhamento clínico (consultas, exames e uso de análogos de somatostatina). 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. 	

Quadro 36. Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente	
Período	Cenário projetado 1
2026	R\$ 18.780.658,64
2027	R\$ 12.897.469,54

2028	R\$ 14.331.430,19
2029	R\$ 17.076.989,30
2030	R\$ 19.741.454,57
Total	R\$ 82.828.002,24
Médio	R\$ 16.565.600,45
PARECERISTAS	
Período	Cenário projetado 1
2025	R\$ 107.393.255,79
2026	R\$ 36.567.002,70
2027	R\$ 39.310.272,11
2028	R\$ 42.078.947,75
2029	R\$ 44.872.150,47
Total	R\$ 270.221.628,82
Média anual	R\$ 54.044.325,76

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental
<ul style="list-style-type: none"> As principais divergências entre as análises do PROPONENTE e dos PARECERISTAS concentram-se nos componentes de custo incorporados ao modelo e no <i>market share</i> adotado. O PROPONENTE considerou, em seu cenário base, as despesas com consultas e exames de acompanhamento, tratamentos de suporte (incluindo análogos de somatostatina, quando indicados), além dos custos relacionados à progressão da doença, ao tratamento paliativo e ao manejo de eventos adversos.

9.3 Discussão e conclusões

Quadro 37. Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	A análise efetuada pelo PROPONENTE estimou que o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do cabozantinibe na perspectiva da saúde suplementar, foi de R\$ 82.828.002,24 (média anual de R\$ 16.565.600,45) em comparação com cuidado usual, considerando uma difusão do	Na reanálise do impacto orçamentário, os PARECERISTAS consideraram o cenário de referência sem custo, tendo em vista que todos os custos contemplados no cuidado usual estariam também no cenário alternativo. No cenário projetado 1,

	cabozantinibe de 30% a 70% e média de população elegível de aproximadamente 126 participantes no período de cinco anos.	o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do cabozantinibe na perspectiva da saúde suplementar, foi de R\$ 270.221.628,82 (média anual de R\$ 54.044.325,76) em comparação ao cenário atual. Essa estimativa considerou uma taxa de difusão do cabozantinibe de 70% a 90% uma média de 124 pacientes elegíveis por ano no período de cinco anos.
Limitações	<p>“Frente à escassez de informações nacionais específicas sobre a população com tumores neuroendócrinos, recorreram-se aos microdados do RHC para estimar a epidemiologia da doença. Embora essa base apresente limitações - como a obrigatoriedade de preenchimento restrita a hospitais acreditados como Centros Oncológicos Especializados do SUS -, foi considerada a fonte mais adequada disponível. Reconhecendo tais restrições, realizaram-se ajustes no tamanho populacional coberto pela base, a fim de aprimorar a precisão das estimativas.”</p> <p>[Texto adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20252000290_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO]</p>	Sem comentários adicionais.
Generalização dos achados	Não apresentado.	Sem comentários adicionais.

Implicações para a prática		
-----------------------------------	--	--

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
<ul style="list-style-type: none"> Sem comentários adicionais.

9.4 Elementos pós-texto

Quadro 38. Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequadas.	Adequado.

O *checklist* de análise crítica da AIO apresentada pelo PROPONENTE, bem como a planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA, estão disponíveis em anexos externos.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

10.1 Avaliação por outras agências de ATS

Quadro 39. Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	Proponente	Pareceristas
CDA-AMC, Canadá Canada's Drug Agency CDA-AMC	“No início de 2025, o CDA-AMC recebeu a solicitação do Sistema de Saúde Canadense para a avaliação de cabozantinibe para tumores neuroendócrinos pancreáticos e extrapancreáticos localmente avançados ou metastáticos. O documento de escopo está em fase de elaboração e há uma primeira reunião agendada para discutir o escopo da solicitação em 17 de julho de 2025.”	Acesso em: 24/09/2025 Status: em avaliação Há uma primeira versão (rascunho) dos documentos de revisão de reembolso, recomendações e razões, após reunião de escopo (realizada em 17 de julho de 2025). A revisão de reembolso analisou a tecnologia considerando um ECR (CABINET), o qual comparou o cabozantinibe ao placebo. A tecnologia analisada foi recomendada para o tratamento de tumores neuroendócrinos

	[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, página 70]	<p>pancreáticos ou extrapancreáticos metastáticos se o grau do tumor for consistente com o grau tumoral 1 a 3 da OMS, houver documentação histológica de tumor neuroendócrino de pâncreas, gastrointestinal, pulmão, timo ou sítio primário desconhecido, 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.</p> <p>[cabozantinib CDA-AMC]</p>
<p>Conitec, Brasil http://conitec.gov.br</p>	Não apresentado	<p>Acesso em: 24/09/2025 Status: não avaliado</p> <p>Não foi pleiteada a incorporação do cabozantinibe no SUS para a esta condição até o momento.</p>
<p>NICE, Inglaterra www.nice.org.uk</p>	<p>“O NICE está conduzindo a avaliação do cabozantinibe para o tratamento de tumores neuroendócrinos avançados ou metastáticos, pancreáticos e extrapancreáticos que progrediram após tratamento sistêmico. A avaliação segue o processo de Avaliação Única de Tecnologia (STA – Single Technology Appraisal). A reunião de escopo aconteceu em fevereiro de 2025, há uma reunião do comitê agendada para 10 de setembro de 2025 e a publicação final das diretrizes está prevista para 19 de novembro de 2025.”</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, página 70]</p>	<p>Acesso em: 24/09/2025 Status: em avaliação Idem ao proponente.</p> <p>[Project information Cabozantinib for treating advanced neuroendocrine tumours that have progressed after systemic treatment [ID6474] Guidance NICE]</p>
<p>PBS, Austrália http://www.pbs.gov.au/pbs/home</p>	<p>“Não há registro de avaliação de cabozantinibe para tumores neuroendócrinos.”</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, página 70]</p>	<p>Acesso em: 24/09/2025 Status: Inacessibilidade do site - Não foi possível confirmar se há ou não avaliação do cabozantinibe na PBS para a condição avaliada.</p> <p>[pbs.gov.au]</p>

SMC, Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/Home	<p>“Não há registro de avaliação de cabozantinibe para tumores neuroendócrinos.”</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, página 70]</p>	<p>Acesso em: 24/09/2025</p> <p>Status: não avaliado</p> <p>Não foi pleiteada a incorporação do cabozantinibe para a esta condição até o momento.</p> <p>[Cabozantinib]</p>
HAS, França Haute Autorité de Santé - Home (has-sante.fr)	<p>“Não há registro de avaliação de cabozantinibe para tumores neuroendócrinos.”</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000290_PTC - Revisão Sistemática, página 70]</p>	<p>Acesso em: 24/09/2025</p> <p>Status: não avaliado</p> <p>Não foi encontrada avaliação do cabozantinibe no HAS para a condição avaliada.</p> <p>[Haute Autorité de Santé - Résultat de recherche]</p>

CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC: Scottish Medicines Consortium; HAS: The French National Authority for Health (Haute Autorité de santé)

10.2 Considerações sobre a implementação

Não há.

10.3. Conclusões

As evidências são oriundas de um ECR (CABINET)¹⁵ que **comparou o cabozantinibe ao placebo** em pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos e pancreáticos. O ECR¹⁵ possui certeza de evidência variando de muito baixa a baixa.

Sobrevida global cabozantinibe versus placebo:

- O efeito do cabozantinibe na sobrevida global é incerto (epNET: HR 0,86; IC 95% 0,56 a 1,31/ pNET: HR 0,95; IC 95% 0,45 a 2,00). A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão dos resultados.

Sobrevida livre de progressão cabozantinibe versus placebo:

- A evidência sugere que o cabozantinibe pode reduzir o risco de progressão da doença quando comparado ao placebo (epNET: HR 0,38; IC 95% 0,25 a 0,59/ pNET: HR 0,23; IC 95% 0,12 a 0,42). A certeza da evidência foi classificada como baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão dos resultados.

Qualidade de vida cabozantinibe versus placebo:

- O efeito do cabozantinibe na qualidade de vida é incerto (epNET: média de 75,1 com cabozantinibe versus 78,9 com placebo/ pNET: média de 82,8 com cabozantinibe e sem dados para o grupo placebo). 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. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão dos resultados.

Eventos adversos graves cabozantinibe versus placebo:

- O efeito do cabozantinibe na proporção de pacientes com eventos adversos graves é incerto (epNET: RR 2,31; IC 95% 1,52 a 3,51/ pNET: RR 2,88; IC 95% 1,47 a 5,67). A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão dos resultados.

Quaisquer eventos adversos cabozantinibe versus placebo:

- O efeito do cabozantinibe na proporção de pacientes com quaisquer eventos adversos é incerto (epNET: RR 1,20; IC 95% 1,07 a 1,34/ pNET: RR 1,17; IC 95% 1,00 a 1,37). A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão dos resultados.

O desfecho da taxa de resposta completa não foi avaliado.

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

De forma geral, os resultados indicam incertezas sobre o efeito do **cabozantinibe** comparado ao 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.

O PROPONENTE avaliou a custo-efetividade do cabozantinibe na saúde suplementar brasileira por meio de um modelo de sobrevida particionada, com horizonte de 25,5 anos e taxa de desconto de 5%, baseado em ensaio clínico de fase III. Em comparação aos cuidados usuais, o tratamento com cabozantinibe apresentou um ganho incremental de 0,649 AVAQs, a um custo adicional de R\$ 367.471,62, resultando em uma RCUI de R\$ 566.382,95/AVAQ (R\$ 465.593,13/AVAQ sem desconto). Houve também ganho de 0,956 anos de vida, com razão de custo-efetividade incremental

de R\$ 384.192,01/AVG (R\$ 305.448,44/AVG sem desconto). Apesar da maior eficácia, os custos incrementais e limitações metodológicas reduzem a robustez e a generalização dos resultados.

Na reanálise do impacto orçamentário, os PARECERISTAS consideraram o cenário de referência sem custo, tendo em vista que todos os custos contemplados no cuidado usual estariam também no cenário alternativo. No cenário projetado 1, o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do cabozantinibe na perspectiva da saúde suplementar, foi de R\$ 270.221.628,82 (média anual de R\$ 54.044.325,76) em comparação ao cenário atual. Essa estimativa considerou uma taxa de difusão do cabozantinibe de 70% a 90% uma média de 124 pacientes elegíveis por ano no período de cinco anos.

11. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação

- Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.:il.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.
 5. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (atualizada em Agosto de 2024). Cochrane, 2024 [citado em 23 de setembro de 2025]. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook
 6. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016;5;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
 7. **Estudo CABONEN:**
 - a. Koenig AO, Reinecke J, Halfen J, Lang K, König U, Tostmann R, Kirchhof N, Asendorf T, Hörsch D, Kröcher A, Quante M. 1146MO Interim analysis of CABONEN: A multicenter phase II trial investigating cabozantinib in patients with advanced, low proliferative NEN G3. Annals of Oncology. 2024;1;35:S752. doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.1205
 - b. Koenig A, Reinecke J, Halfen J, Lang K, Koenig U, Tostmann R, Kirchhof N, Asendorf T, Hörsch D, Kröcher A, Quante M. Second interim analysis of CABONEN: An international, multicenter phase II trial investigating cabozantinib in patients with advanced, low proliferative NEN G3. Annals of Oncology. 2025;1;35:S752. doi: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.e16351
 - c. NCT04524208. A Trial of Cabozantinib in Patients With Advanced, Low Proliferative NEN G3 (CABONEN). ClinicalTrials.gov; 2024 [citado em 23 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04524208?cond=NCT04524208&rank=1>
 8. Chan JA, Faris JE, Murphy JE, Blaszkowsky LS, Kwak EL, McCleary NJ, Fuchs CS, Meyerhardt JA, Ng K, Zhu AX, Abrams TA. Phase II trial of cabozantinib in patients with carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors (pNET). J Clin Oncol. 2017;35:228-228. doi: 10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.228
 9. Faris JE, Blaszkowsky LS, Kwak EL, Ting DT, Zhu AX, Clark JW, Allen JN, Zheng H, Duda DG, Hong TS, Wo JY. A phase II trial of cabozantinib in patients with carcinoid and pancreatic

- neuroendocrine tumors. J Clin Oncol. 2014;32:TPS4157-TPS4157. doi: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.tps4157
10. Rinke A. Kommentar zu: Cabozantinib bei vorbehandelten, progredienten neuroendokrinen Tumoren. Gastroenterologie up2date. 2025;21(01):6-8. doi: 10.1055/a-2461-0209
 11. Trikalinos N, Chatterjee D, Hammill C, Lu E, Pedersen K, Park H, Suresh R, Wang-Gillam A, Lim KH, Bagegni N, Fields RC. Cabozantinib in High Grade Neuroendocrine Neoplasms. Pancreas. 2021;1;50:467-467. doi: 10.1097/MPA.0000000000001763
 12. NCT00940225. Study of Cabozantinib (XL184) in Adults With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov; 2024 [citado em 23 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00940225?cond=NCT00940225&rank=1>
 13. NCT04412629. Cabozantinib in High Grade Neuroendocrine Neoplasms. ClinicalTrials.gov; 2025 [citado em 23 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04412629?cond=NCT04412629&rank=1>
 14. NCT05263050. Trial of an Alternative Cabozantinib Dosing Schedule in Metastatic Renal Cell Carcinoma and Neuroendocrine Tumors. ClinicalTrials.gov; 2024 [citado em 23 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05263050?cond=NCT05263050&rank=1>
 15. **Estudo CABINET:**
 - a. Chan JA, Geyer S, Zemla T, Knopp MV, Behr S, Pulsipher S, Ou FS, Dueck AC, Acoba J, Shergill A, Wolin EM, Halfdanarson TR, Konda B, Trikalinos NA, Tawfik B, Raj N, Shaheen S, Vijayvergia N, Dasari A, Strosberg JR, Kohn EC, Kulke MH, O'Reilly EM, Meyerhardt JA. Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2025;13;392(7):653-665. doi: 10.1056/NEJMoa2403991.
 - b. Dueck AC, Fruth B, Geyer SM, Zemla T, Pulsipher S, Ou FS, Acoba JD, Shergill A, Wolin EM, Halfdanarson TR, Konda B. Health-related quality of life (HRQOL) in the phase 3 trial of cabozantinib vs placebo for advanced neuroendocrine tumors (NET) after progression on prior therapy (CABINET, Alliance A021602). J. Clin. Oncol. 2025;4020-4020. doi: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.4020
 - c. Strosberg JR, Zemla TJ, Geyer SM, Knopp MV, Behr S, Pulsipher S, Acoba JD, Shergill A, Wolin EM, Halfdanarson TR, Konda B. Efficacy and safety of cabozantinib for advanced gastrointestinal (GI) neuroendocrine tumors (NET) after progression on prior therapy: Subgroup analysis of the phase 3 CABINET trial (Alliance A021602). J. Clin. Oncol. 2025;666-666. doi: 10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.666

- d. Chan J, Geyer S, Ou FS, Knopp M, Behr S, Zemla T, Acoba J, Shergill A, Wolin EM, Halfdanarson TR, Trikalinos N. LBA53 Alliance A021602: Phase III, double-blinded study of cabozantinib versus placebo for advanced neuroendocrine tumors (NET) after progression on prior therapy (CABINET). *Annals of Oncology*. 2023;1;34:S1292. doi: 10.1016/j.annonc.2023.10.047
- e. Chan J, Geyer S, Zemla T, Knopp MV, Behr SC, Pulsipher S, Acoba J, Shergill A, Wolin EM, Halfdanarson TR, Konda B. 1141O Cabozantinib versus placebo for advanced neuroendocrine tumors (NET) after progression on prior therapy (CABINET Trial/Alliance A021602): Updated results including progression free-survival (PFS) by blinded independent central review (BICR) and subgroup analyses. *Annals of Oncology*. 2024;1;35:S749. doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.1200
- f. NCT03375320. Testing Cabozantinib in Patients With Advanced Pancreatic Neuroendocrine and Carcinoid Tumors. *ClinicalTrials.gov*; 2017 [citado em 23 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03375320>

Estudos da análise do impacto orçamentário

- 16. Pujatti P, Paim V, Gonçalves R, Vilhena B, Bergmann A, Santos Thuler LC, et al. Epidemiological profile of neuroendocrine tumors in adults in Brazil. *Arch Endocrinol Metab*. 2024;68:e230013. doi: 10.20945/2359-4292-2023-0013