

**Relatório Preliminar da COSAÚDE – Levomalato de cabozantinibe para o tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias. (UAT 179)**

No dia 26 de novembro de 2025, na 46ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Levomalato de cabozantinibe para o tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.*

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 9.656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022, e o conteúdo integral da reunião está disponível em [www.gov.br/ans](http://www.gov.br/ans) e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente Beaufour Ipsen Farmaceutica Ltda, seguida da apresentação de contraponto pelo representante da Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FENASAÚDE). Ao final, a ANS apresentou o Relatório de Análise Crítica sobre a proposta.

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

**Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:**

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

- Associação Médica Brasileira (AMB), Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE), BIORED Brasil, Conselho Nacional de Saúde (CNS) Conselho Federal de Enfermagem (COFEN), Confederação Nacional do Comércio (CNC) e Ministério do Trabalho e Emprego (MTE) endossam a posição da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica SBOC e são favoráveis à incorporação da UAT 179
- A União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) é desfavorável à incorporação do cabozantinibe da forma como proposto na UAT 179, nesse momento. Entendemos que o desfecho utilizado como primário (SLP) não está adequado. Sem ganho estatisticamente significativo na SG. Houve uma grande descontinuação do medicamento durante o estudo CABINET (por progressão da doença ou por toxicidade), o que pode ter afetado o resultado. A certeza de evidência foi muito baixa para a maioria dos desfechos avaliados. A

maioria dos pacientes teve progressão da doença, mesmo usando o medicamento. O aumento do QALY foi muito pequeno. A RCUI foi muito alta.

- A Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FENASAÚDE) não recomenda a incorporação de cabozantinibe para o tratamento de pacientes adultos com tumores neuroendócrinos devido à baixa ou muito baixa certeza de evidência quando em relação a placebo no desfecho de sobrevida global e sobrevida livre de progressão bem como o aumento de eventos adversos inclusive graves. As limitações metodológicas do estudo pivotal da tecnologia que comprometem os resultados apresentados. Além disso, a RCUI é elevada e o impacto orçamentário é substancial para o sistema.
- Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (SINAMGE/ABRAMGE) - desfavorável à incorporação. Acompanhamos a FENASAÚDE.
- A Confederação Nacional das Cooperativas Médicas (UNIMED DO BRASIL) acompanha o posicionamento da UNIDAS.
- Confederação Nacional da Indústria (CNI) - Considerando-se que os resultados apresentados sugerem superioridade do cabozantinibe em relação aos cuidados usuais, que os desfechos sobrevida livre de progressão e taxa de resposta (total e parcial) e mesmo que a certeza da qualidade da evidência, para estes desfechos tenha sido baixa. Apesar do desfecho SG não ter sido superior entre os grupos (podendo parcialmente ser devido ao crossover no grupo placebo). A despeito da inadequação de modelagem da análise econômica realizada, podendo não ter capturado a verdadeira razão de custo-efetividade/utilidade incremental. A análise de impacto orçamentário sugere pequeno incremento de recursos no cenário avaliado. É importante destacar que NÃO há opção terapêutica disponível para pacientes com NET avançado ou metastático, pancreático e extrapancreático Assim, recomenda-se a incorporação do cabozantinibe, tendo como pontos a serem destacados, tratar-se de um câncer ultrararo com importante “lacuna” em tratamento (especialmente por via oral) efetivo e eficaz, com incremento orçamentário razoável.

## **ANEXOS:**

### **Apresentações**

### **Lista de presença**

# Cabozantinibe

**Para tumores neuroendócrinos  
localmente avançados ou metastáticos**

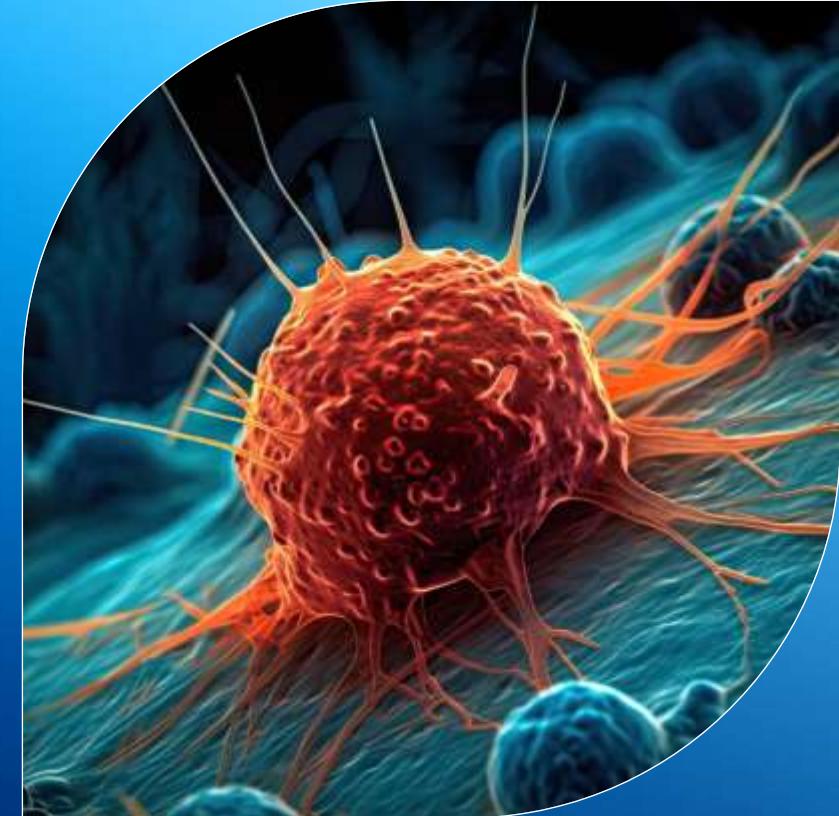
Dra. Aline Andrade<sup>a</sup>

Dra. Celina Borges Migliavaca<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Oncologista clínica do grupo Oncoclínicas - BH

<sup>b</sup> Sócia-diretora Inova HTA

26/11/2025



# O que são tumores neuroendócrinos?





# Tumores neuroendócrinos

Os tumores neuroendócrinos são neoplasias originadas de células neuroendócrinas, comumente localizados no trato **gastrointestinal**, pulmões e pâncreas<sup>1</sup>.

## Tumores neuroendócrinos **gastroenteropancreáticos**:



## Tumores neuroendócrinos **PANCREÁTICOS**

**7,3%** dos tumores neuroendócrinos<sup>2-5</sup>

## Tumores neuroendócrinos **não-gastroenteropancreáticos**:

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

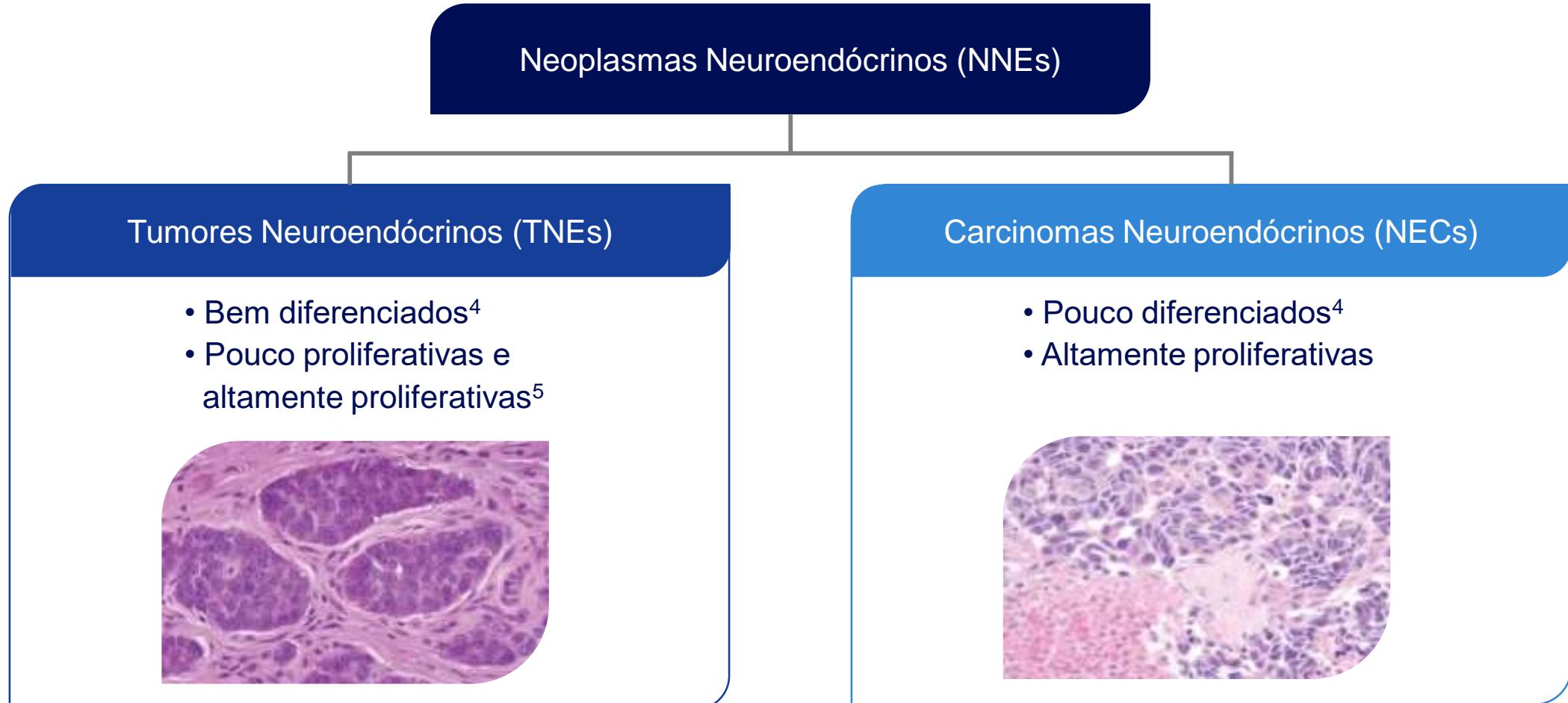
**Tumores neuroendócrinos  
são RAROS.**

**Globalmente:** a incidência estimada é de 5,86 casos por 100.000 habitantes por ano<sup>6</sup>.  
Pacientes no estágio avançado/metastático tem sobrevida em 5 anos de 26,1%<sup>7</sup> (TNE pulmão: 13%<sup>8</sup> ).

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

# Classificação de neoplasmas neuroendócrinos com base em diferenciação celular<sup>1</sup>

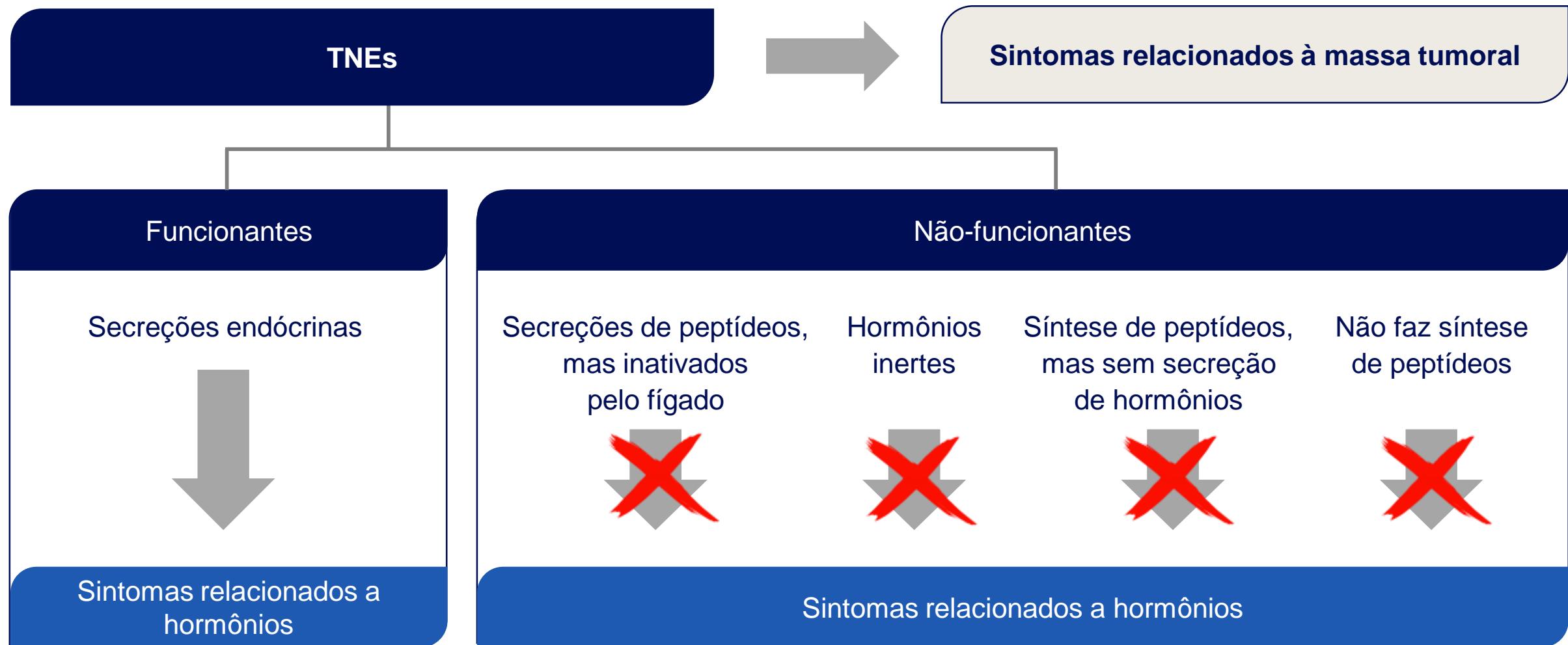
Diferenciação é definida como o grau em que as células **neoplásicas se assemelham às suas contrapartes não neoplásicas**<sup>2,3</sup>.



NEC, carcinoma neuroendócrino; NNE, neoplasma neuroendócrino; TNE, tumor neuroendócrino.

1. Klimstra D, et al. Pancreas 2010;39:707–712; 2. Raphael MJ, et al. CMAJ 2017;13:E398–E404; 3. NIH National Cancer Institute dictionary. Differentiation. Available at: [www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/differentiation](http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/differentiation). Accessed September 2023; 4. Vinik A, et al. Pancreas 2010;39:713–734; 5. Lloyd RV, et al. OMS Classification of Tumours of Endocrine Organs. Lyon, France: IARC Press; 2017.

# O que TNEs fazem?



Os tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos previamente tratados **não possuem perspectiva de cura**<sup>1,2</sup>.

O objetivo do tratamento é promover<sup>1,2</sup>:



aumento de  
sobrevida



controle de  
sintomas



melhor qualidade  
de vida

O tratamento é multifacetado, estruturado em linhas e envolve diversas abordagens terapêuticas, incluindo<sup>1,3</sup>:

análogos de somatostatina  
(como octreotida e lanreotida)

terapias alvo  
(como everolimo e sunitinibe)

terapia com radionuclídeos  
e quimioterapia citotóxica

- Não são aplicáveis a **todas as localizações tumorais**;

**PORÉM** • Estão associadas a **toxicidades relevantes, baixa tolerabilidade e alta taxa de descontinuação**;

- Parcada dos pacientes apresenta **progressão da doença**, apesar do tratamento<sup>1,3</sup>.



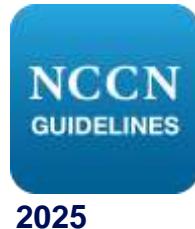
Frente à falha do esquema de terapia vigente, deve-se considerar o início de esquema de terapia de próxima linha, priorizando terapias ainda não empregadas<sup>4,5</sup>.

1. Herrera-Martínez AD, et al. Targeted systemic treatment of neuroendocrine tumors: current options and future perspectives. Drugs. 2019; 79(1):21-42; 2. Thomas CF, et al. Lung neuroendocrine (carcinoid) tumors: treatment and prognosis. In: UpToDate, Connor RF (Ed). Wolters Kluwer; 2025; 3. Fernandes CJ, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Gastroenterol Clin North Am. 2022; 51(3):625-47; 4. Chan J, Kulke M. Systemic therapy for metastatic well-differentiated low-grade (G1) and intermediate-grade (G2) gastrointestinal neuroendocrine tumors. In: UpToDate, Connor RF (Ed). Wolters Kluwer; 2025; 5. Sorbye H, Strosberg JR. Well-differentiated high-grade (G3) gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. In: UpToDate, Connor RF (Ed). Wolters Kluwer; 2025.

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

- Medicamento oral;
- Inibidor de múltiplos receptores tirosina-quinase envolvidos em processos fundamentais para a progressão tumoral, incluindo angiogênese, proliferação celular, invasão tecidual, metástase e resistência terapêutica<sup>1</sup>;
- Já incorporado no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS para o tratamento de carcinoma de células renais e carcinoma diferenciado de tireoide;
- Primeiro medicamento aprovado para pacientes com tumores neuroendócrinos avançados ou metastáticos previamente tratados, independentemente do local de origem tumoral.

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



2025

**Recomenda cabozantinibe** 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. 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**<sup>1</sup>.



Apresenta o cabozantinibe como **opção preferencial para pacientes com tumores do intestino delgado** que já esgotaram as opções terapêuticas<sup>2,3</sup>.



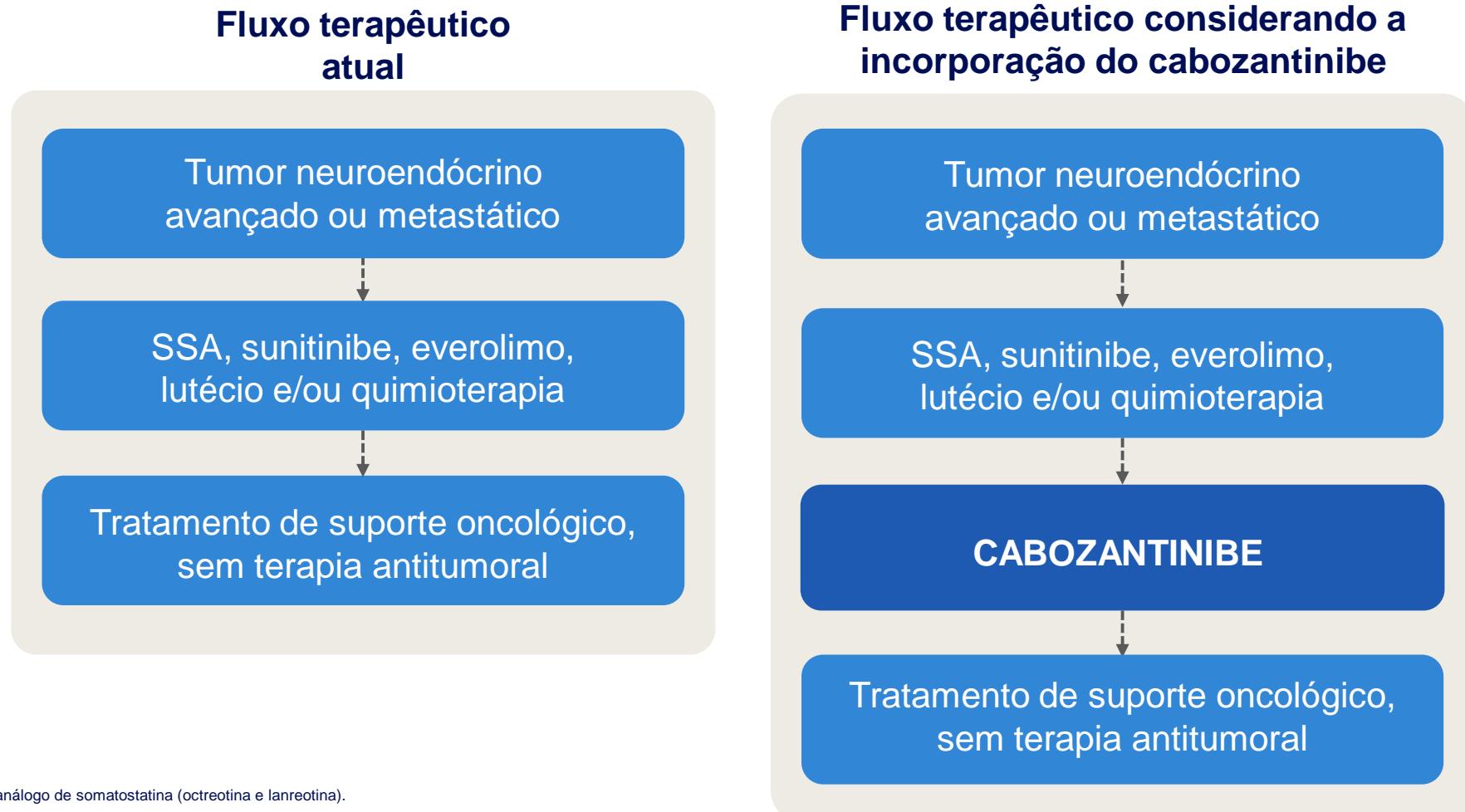
As diretrizes de tratamento de tumores neuroendócrinos **pancreáticos e gastrointestinais** mencionam cabozantinibe como um inibidor de receptores tirosina-quinase **eficaz**. Na diretriz para tumores neuroendócrinos **pulmonares** cabozantinibe é uma **opção de tratamento** para linhas subsequentes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

1. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: neuroendocrine and adrenal tumors. Version 1.2025. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2025; 2. Lamarca A, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2024 guidance paper for the management of well-differentiated small-intestine neuroendocrine tumours. J Neuroendocrinol. 2024; 36(9):e13423; 3. Rinke A, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for colorectal neuroendocrine tumours. J Neuroendocrinol. 2023; 35(6):e13309; 4. SBOC. Diretrizes de tratamentos oncológicos: tumores neuroendócrinos bem diferenciados – gastrointestinal. São Paulo: SBOC; 2025; 5. SBOC. Diretrizes de tratamentos oncológicos: tumores neuroendócrinos bem diferenciados – pâncreas. São Paulo: SBOC; 2025; 6. SBOC. Diretrizes de tratamentos oncológicos: tumores neuroendócrinos pulmonares. São Paulo: SBOC; 2025.

# Indicação proposta e fluxo terapêutico

## INDICAÇÃO:

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



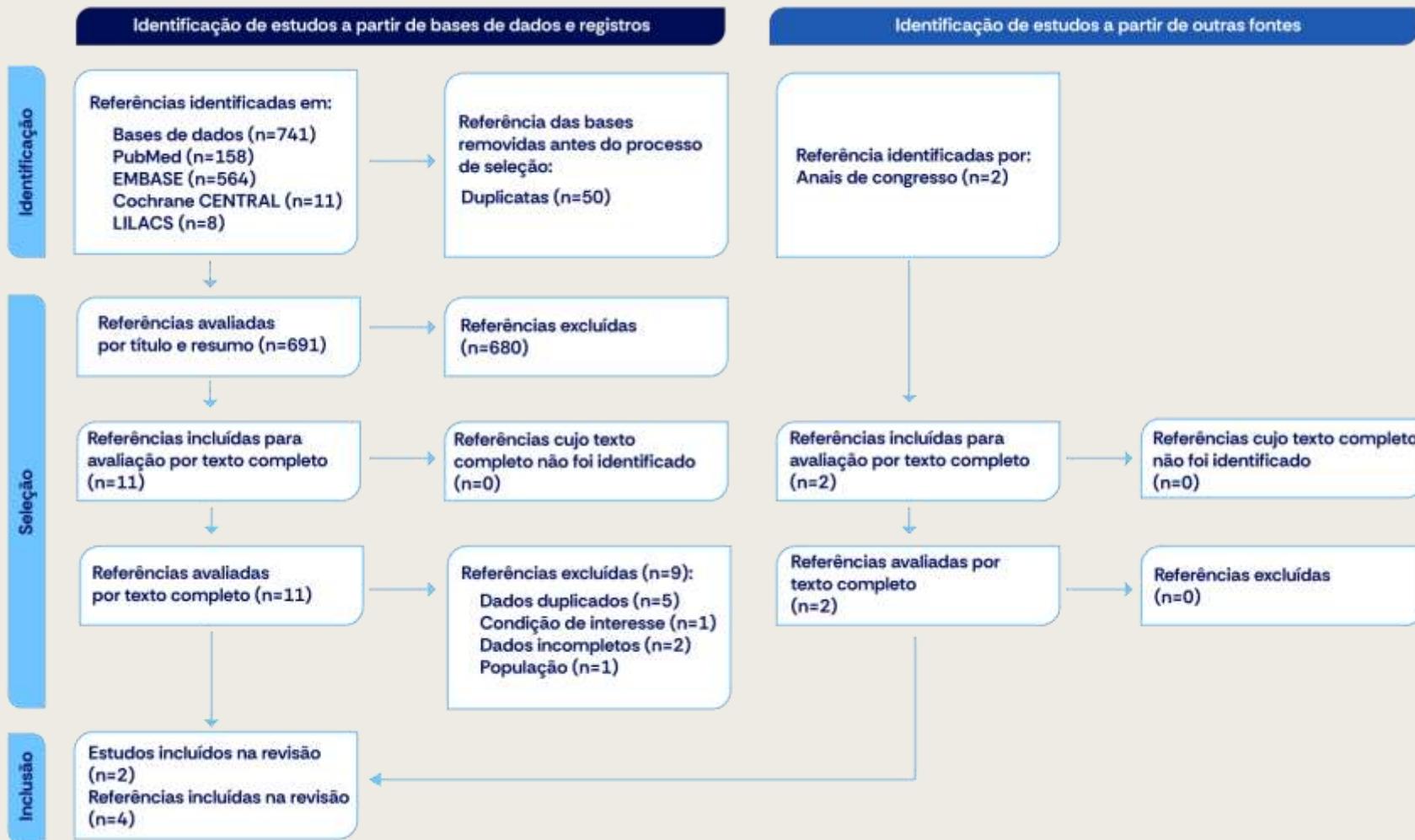


# Revisão sistématica

# Questão de pesquisa

COMPONENTE	DEFINIÇÃO
P (população)	Adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, localmente avançado ou metastático, previamente tratados com duas ou mais terapias
I (intervenção)	Cabozantinibe, conforme posologia recomendada em bula
C (comparador)	Placebo ou ausência de comparador
O (desfecho)	Os desfechos primários foram: <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Eficácia:</b> sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta objetiva</li><li>• <b>Segurança:</b> eventos adversos graves, descontinuação devido a eventos adversos.</li></ul> Outros desfechos de relevância clínica (como duração da resposta, qualidade de vida, eventos adversos, entre outros) apresentados pelos estudos incluídos também foram descritos.
T (tipo de estudo)	Estudos clínicos de intervenção (randomizados ou não, comparados ou não), revisões sistemáticas

# Busca e seleção de estudos



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

Foram incluídas na revisão sistemática 4 publicações, referentes a 2 estudos:

**Estudo de braço único de fase II  
(NCT01466036)<sup>1</sup>**

**Ensaio clínico randomizado de fase III, duplo-cego, controlado por placebo, CABINET  
(NCT03375320)<sup>2-4</sup>**

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

	NCT01466036 <sup>1</sup>	CABINET (NCT03375320) <sup>2-4</sup>
<b>Local</b>	EUA (2 centros)	EUA (62 centros)
<b>Total de pacientes</b>	61	298
<b>Pacientes com tumores pancreáticos</b>	20	95
<b>Pacientes com tumores extrapancreáticos</b>	41	203
<b>Sítio do tumor primário</b>	Pâncreas (33%), intestino (47%), pulmão (8%), outros (6%), desconhecido (5%)	Gastrointestinal (40%), pulmão (13%), timo (3%), pâncreas (33%), outros (2%), desconhecido (8%)
<b>Uso concomitante de análogo de somatostatina</b>	Não especificado	64%
<b>Terapias prévias (além de análogo de somatostatina)</b>	Sunitinibe, everolimo, temozolamida, bevacizumabe, interferon	Lu-177, everolimo, temozolamida, platina e sunitinibe
<b>Risco de viés</b>	Baixo para todos os desfechos	Baixo para todos os desfechos

**CABINET**  
(NCT03375320)

Conduzido de forma **independente** por uma rede de centros de pesquisa clínica oncológica da *Alliance for Clinical Trials in Oncology*, patrocinado pelo **National Cancer Institute**.

1. Chan J, et al. Phase II trial of cabozantinib in patients with carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2018; 47(3):332-61; 2. Chan JA, et al. Phase 3 trial of cabozantinib to treat advanced neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2025; 392(7):653-65; 3. Dueck AC, et al. Health-related quality of life (HRQOL) in the phase 3 trial of cabozantinib vs placebo for advanced neuroendocrine tumors (CABINET, Alliance A021602). *J Clin Oncol*. 2025; 43(16 Suppl):4020; 4. Strosberg JR, et al. Efficacy and safety of cabozantinib for advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors after progression on prior therapy: subgroup analysis of the phase 3 CABINET trial (Alliance A021602). *J Clin Oncol*. 2025; 43(4 Suppl):666.

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

## SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO

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

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

## TAXA DE RESPOSTA TUMORAL PARCIAL

Pacientes com tumores pancreáticos:  
15%

Pacientes com tumores extrapancreáticos:  
15%

## SOBREVIDA GLOBAL

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

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

## TAXA DE DOENÇA ESTÁVEL

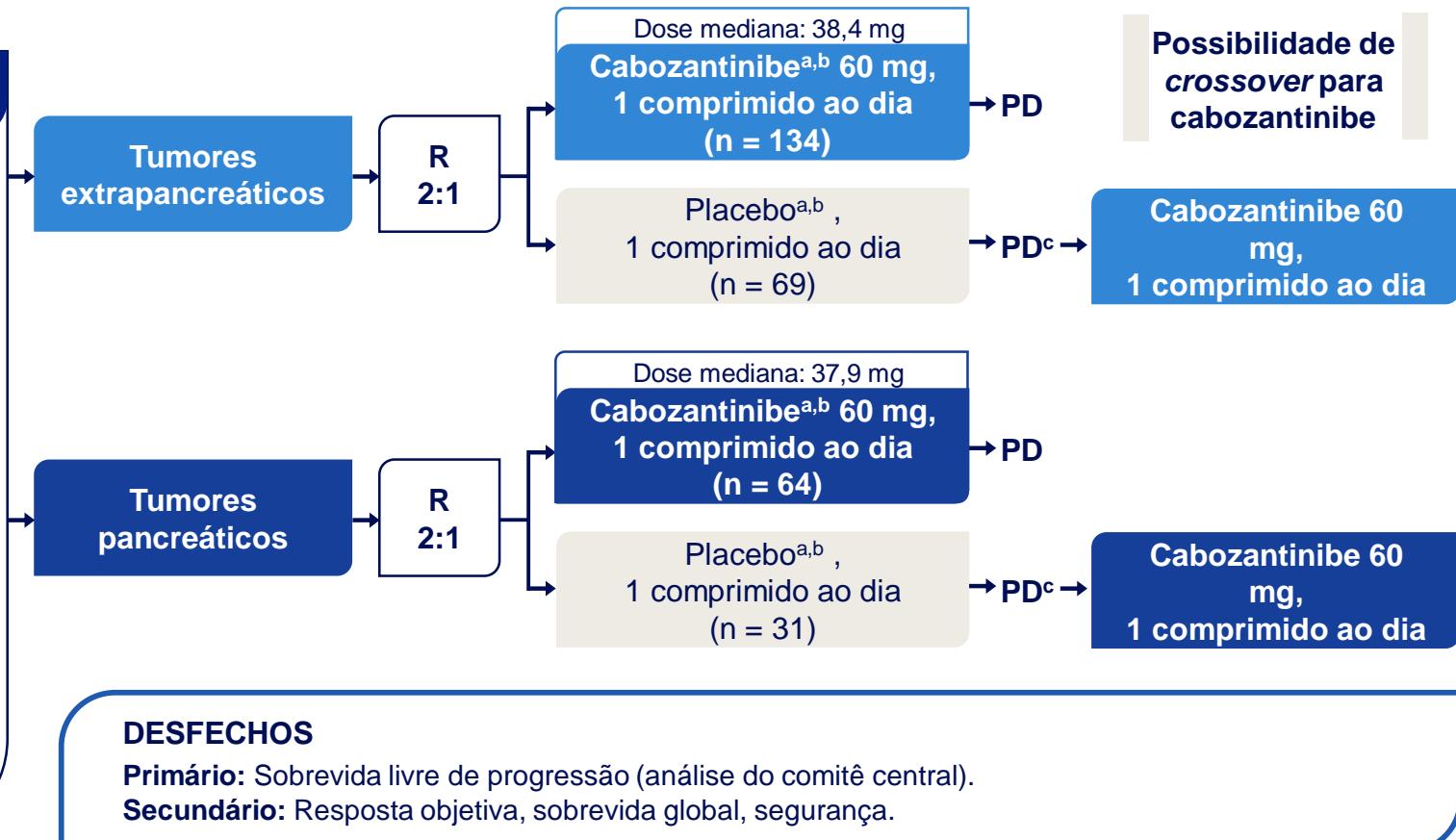
Pacientes com tumores pancreáticos:  
75%

Pacientes com tumores extrapancreáticos:  
63%

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

## Critérios de inclusão<sup>1</sup>

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

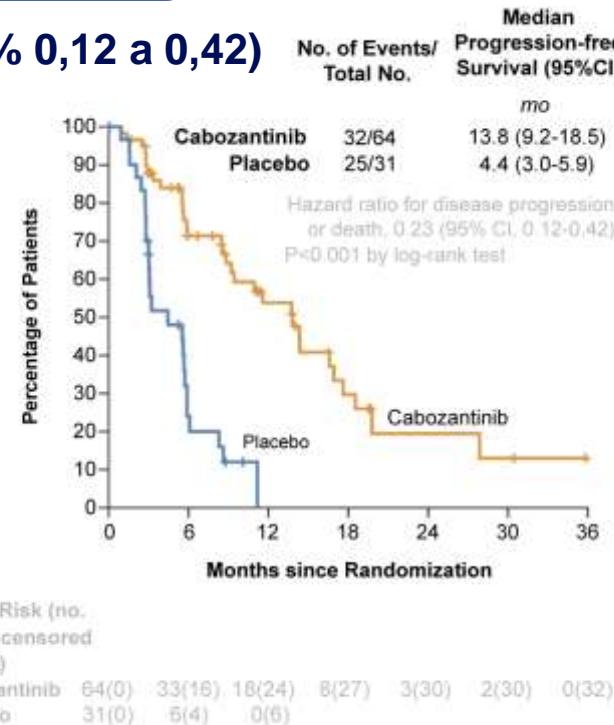


<sup>a</sup>Interrupções e reduções de dose para cabozantinibe (40 mg e depois 20 mg) e placebo foram permitidas para o manejo de eventos adversos; <sup>b</sup>O tratamento continuou cegado até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou retirada do consentimento; <sup>c</sup>Os pacientes foram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

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

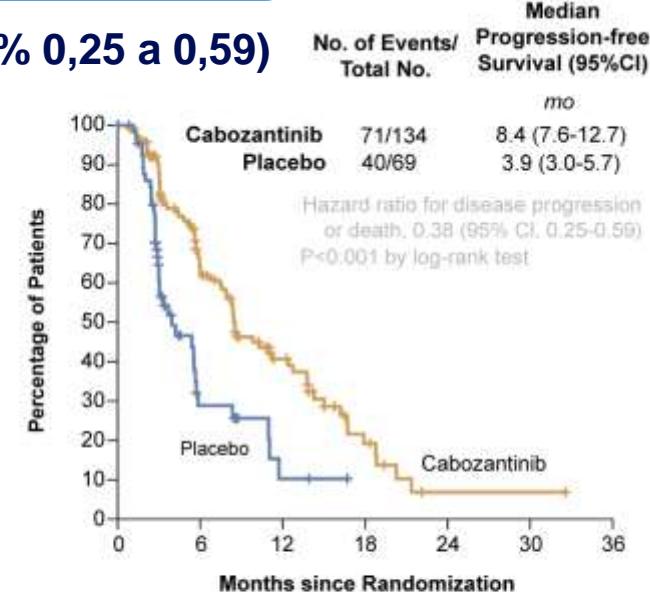
## Pancreáticos

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



## Extrapancreáticos

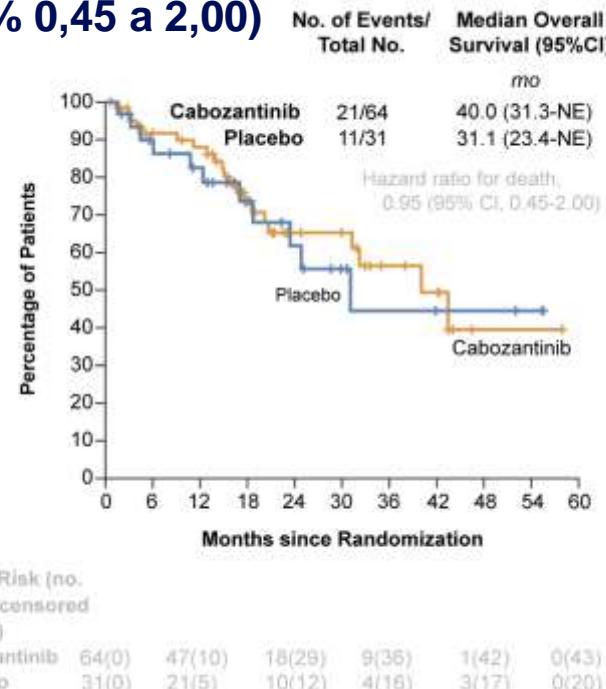
HR 0,38 (IC95% 0,25 a 0,59)



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

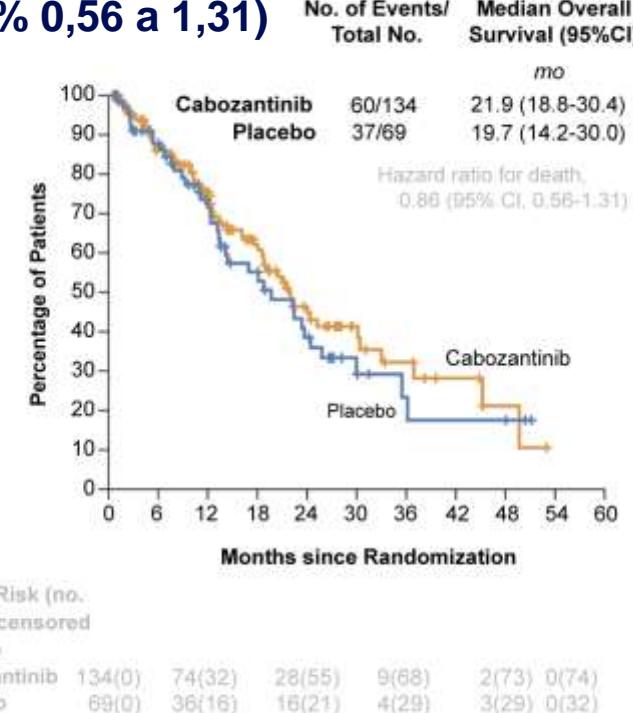
## Pancreáticos

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



## Extrapancreáticos

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



CABINET  
(NCT03375320)<sup>1</sup>

CERTEZA  
DA  
EVIDÊNCIA **ALTA**  


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

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

Dados apresentados na forma de % (IC95%) e n (%).

<sup>a</sup> Resposta objetiva definida como a porcentagem de pacientes que apresentaram resposta completa ou parcial confirmada, avaliada por central independente cegada, segundo critérios RECIST. Todas as respostas objetivas foram parciais. As porcentagens podem não somar 100, devido ao arredondamento.

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

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

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

## Conclusões do estudo

- Cabozantinibe alcançou o desfecho primário de SLP com resultados expressivos e mostrou tendência de benefício em SG.
- O estudo CABINET foi **interrompido precocemente** por votação unânime do Comitê de Monitoramento de Dados de Segurança **em função da eficácia em SLP** (a mediana de acompanhamento foi de 10,2 meses [IC95% 8,2 a 13,8] para tumores extrapancreáticos e de 13,8 [IC95% 10,0 a 19,7] para tumores pancreáticos).
- Cabozantinibe já é uma medicação conhecida na oncologia, e CABINET não mostrou alteração no perfil de segurança.
- As **diretrizes clínicas nacionais da SBOC (2025)** reconhecem a eficácia de cabozantinibe para tumores neuroendócrinos **pancreáticos, gastrointestinais e pulmonares**.

# AE S

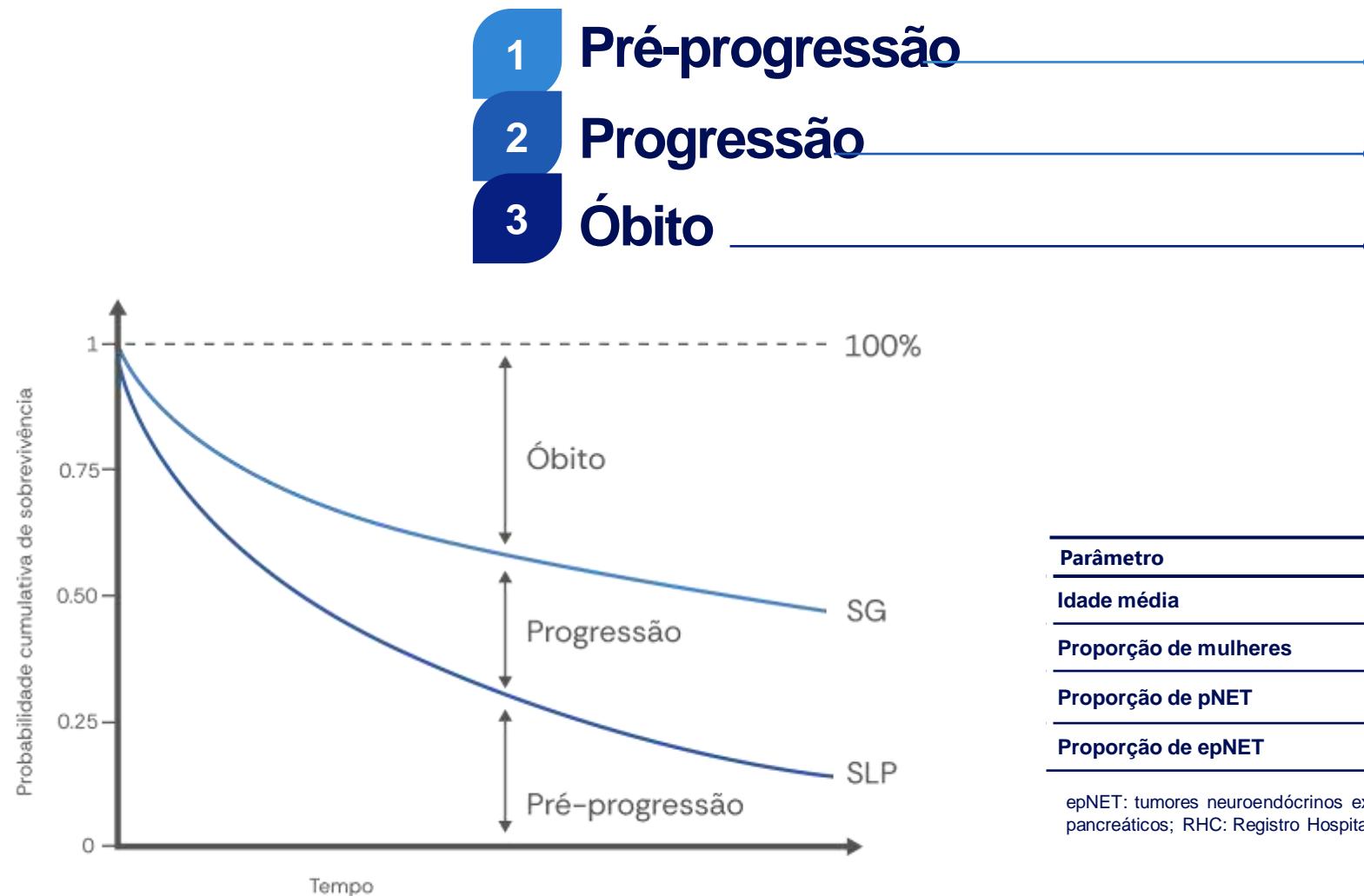
## Avaliação econômica em saúde



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

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

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



As características do caso-base foram:

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

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

# Posologia e preço do cabozantinibe



Cabozantinibe é administrado por via oral, uma vez ao dia.

A dose inicial é de 60 mg/dia, podendo ser ajustada ao longo do tratamento para 40 ou 20 mg/dia.

**Preço de cabozantinibe**, de acordo com a câmara de regulação do mercado de medicamentos (CMED)

Apresentação	Posologia	Proporção em uso	Custo (PF 18%)	Custo por ciclo
20 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30	20 mg, uma vez ao dia	49%	R\$ 21.829,06	R\$ 20.373,79
40 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30	40 mg, uma vez ao dia	17%	R\$ 43.658,14	R\$ 40.747,60
60 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30	60 mg, uma vez ao dia	34%	R\$ 46.476,16	R\$ 43.377,75
<b>CUSTO MÉDIO POR CICLO</b>				<b>R\$ 31.658,68</b>

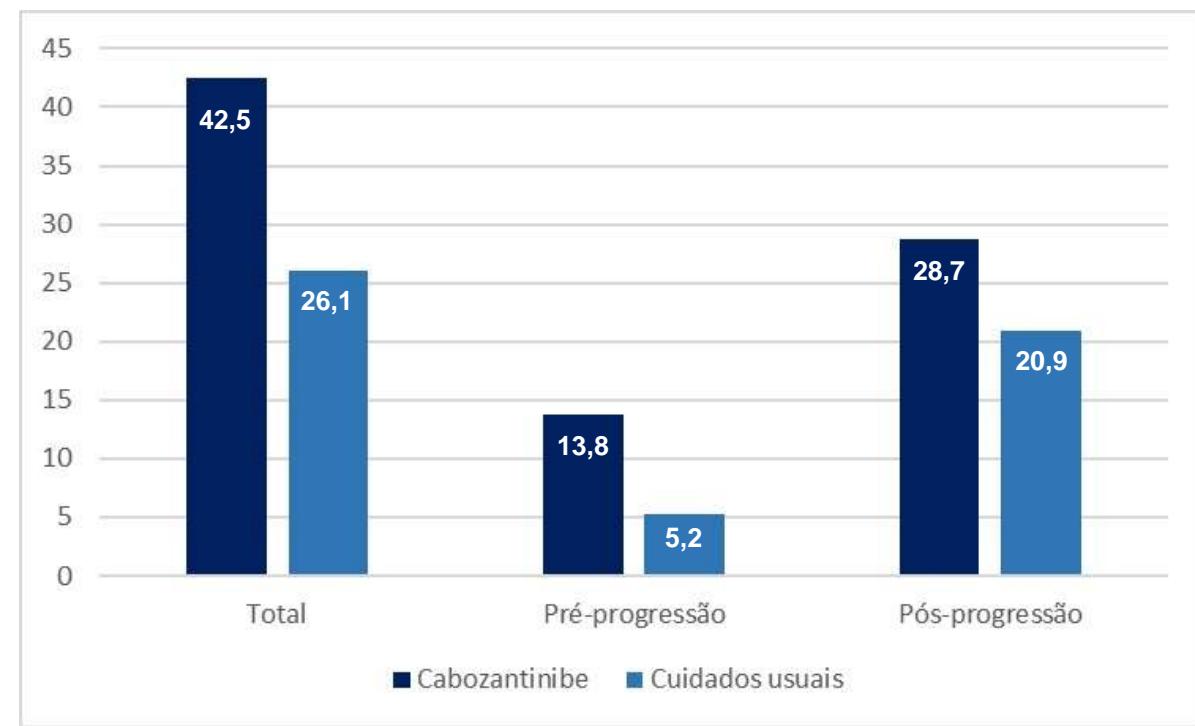
<sup>a</sup> De acordo com CMED publicada em 07 de julho de 2025. A proporção de uso de cada posologia segui o observado no estudo CABINET.

PF: preço fábrica.

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

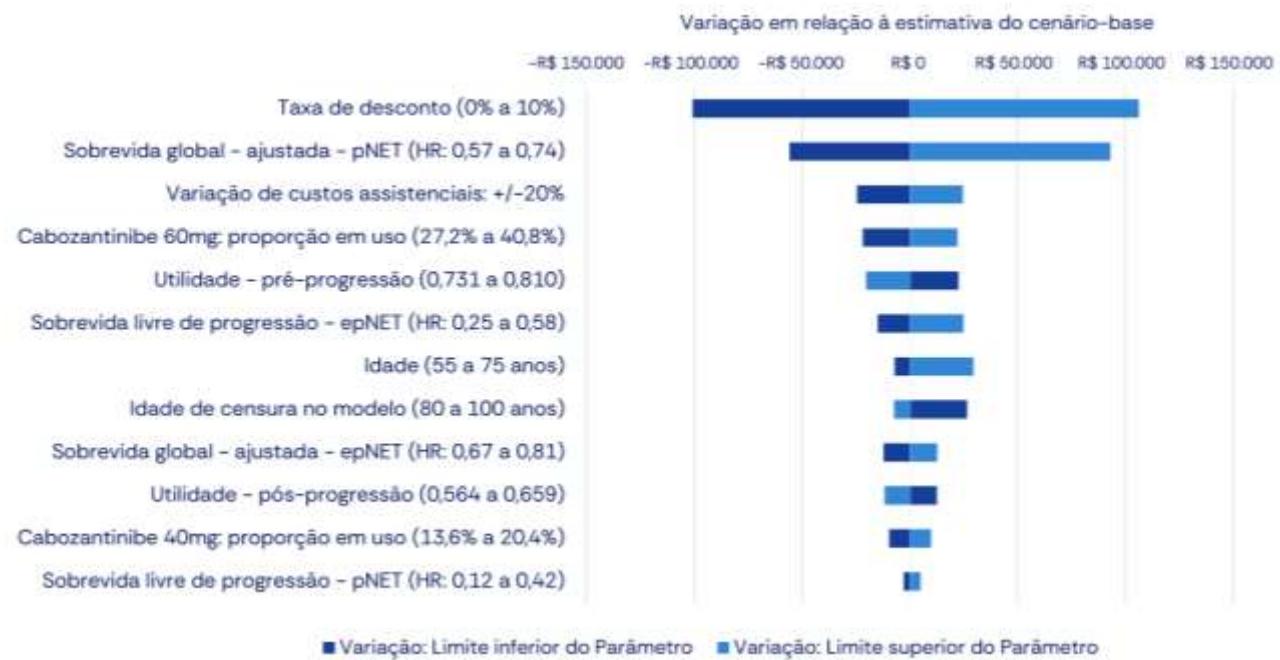
	<b>Custo total</b>	<b>AVAs</b>	<b>AVGs</b>
Cabozantinibe	R\$ 573.823,50	1,832	2,882
Cuidados usuais	R\$ 206.351,88	1,183	1,925
<b>Diferença incremental</b>	<b>R\$ 367.471,62</b>	<b>0,649</b>	<b>0,956</b>
<b>RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL</b>		<b>R\$ 566.382,95/AVAQ</b>	<b>R\$ 384.192,01/AVG</b>

**Tempo médio em cada estado de saúde**

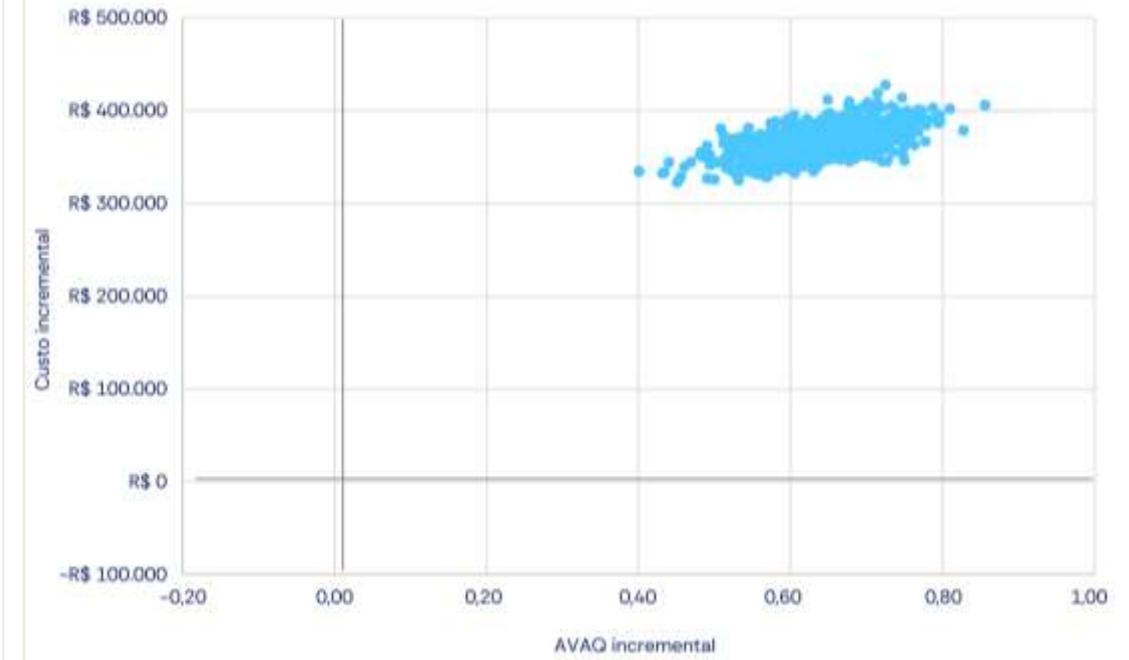


As análises de sensibilidade determinística e probabilística apresentam resultados consistentes, indicando robustez do modelo econômico.

Diagrama de tornado



Plano de custo-efetividade incremental



# AIO

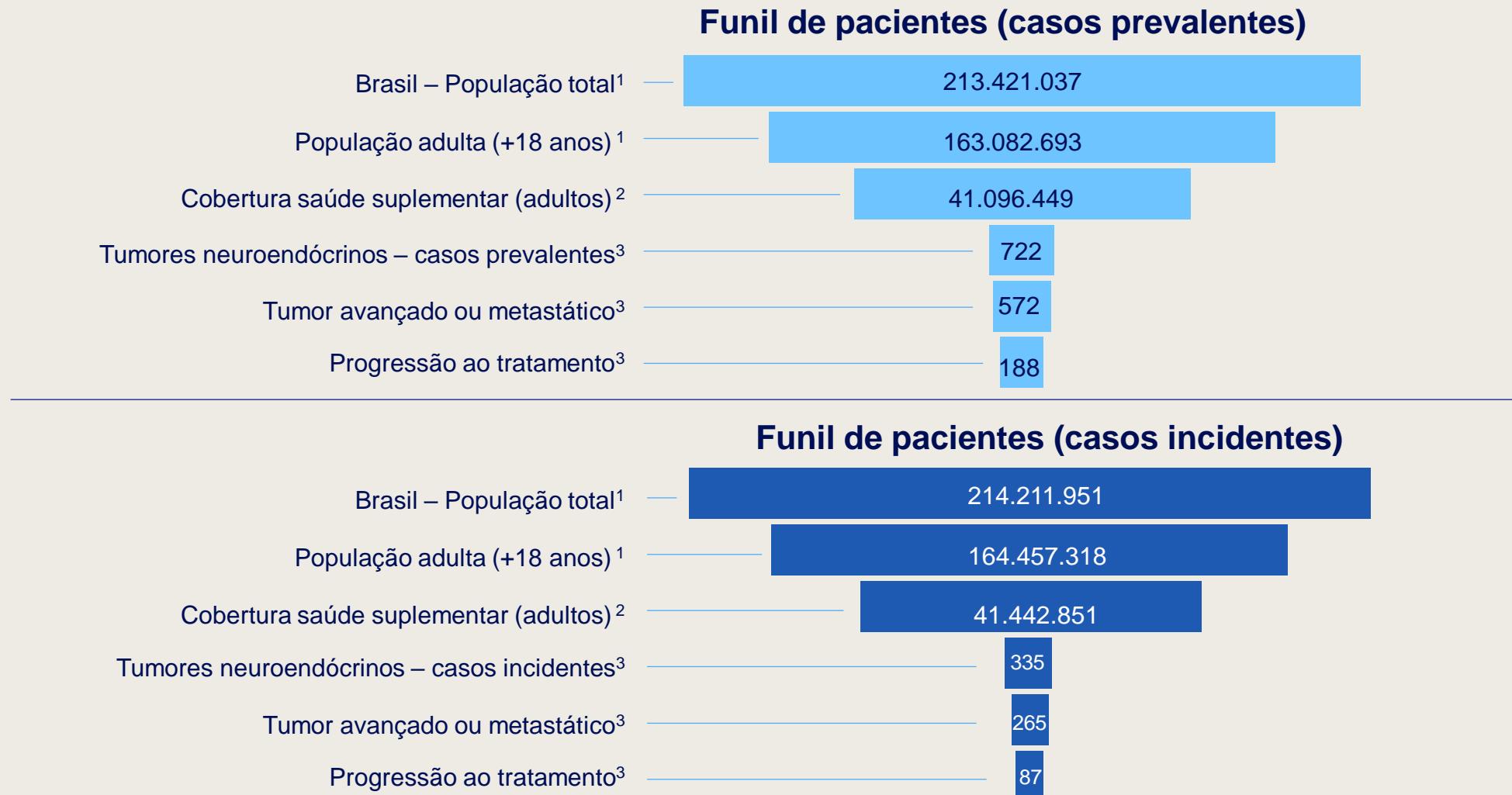
## Análise de impacto orçamentário



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

COMPONENTE	DEFINIÇÃO
Cenário alternativo	Possibilidade de uso de cabozantinibe em pacientes com tumores neuroendócrinos localmente avançados ou metastáticos, após uso de pelo menos duas terapias prévias.
Cenário atual	Não há incorporação de cabozantinibe para essa população, que recebe apenas tratamento de suporte oncológico, sem terapia anti-tumoral.
Desfechos	Diferença absoluta de custos em reais (anual e em 5 anos)
Horizonte temporal	5 anos (2026 a 2030)
Perspectiva	Saúde suplementar brasileira
Análise de sensibilidade	Determinística (univariada e de cenários)
Parâmetro de custos	Resultados dos 5 primeiros anos da AES (sem taxa de desconto)

# Estimativa de casos prevalentes e incidentes para o ano de 2026



1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções das Populações, Revisão 2024. Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação [Internet]; 2. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Informações em saúde suplementar [Internet]. TabNet. 2025. 3. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Registro Hospitalar de Câncer: Análise de Microdados (2020–2022) [Internet]. Disponível em: <https://irhc.inca.gov.br/RHCNet/>.

O número de pacientes tratados com cabozantinibe é estimado em **83 no ano 1**, considerando os casos incidentes e prevalentes, e varia **entre 35 e 54 nos anos subsequentes**, considerando os casos incidentes.

	2026	2027	2028	2029	2030
<b>Número de pacientes elegíveis</b>	276	88	89	89	90
<b>Taxa de adoção da tecnologia</b>	30%	40%	50%	60%	70%
<b>Novos pacientes tratados com cabozantinibe</b>	83	35	44	54	63

Em cinco anos, o custo no cenário é aproximadamente R\$ 109 milhões, passando a ser de R\$ 192 milhões com a oferta de cabozantinibe, resultando em um **impacto orçamentário acumulado em 5 anos de aproximadamente R\$ 83 milhões.**

		2026	2027	2028	2029	2030	TOTAL
Cenário alternativo	Cabozantinibe	R\$ 26.220.032,71	R\$ 20.359.650,43	R\$ 22.545.629,73	R\$ 26.675.148,14	R\$ 31.551.091,06	R\$ 127.351.552,06
	Cuidados usuais	R\$ 17.358.539,48	R\$ 14.770.168,49	R\$ 12.318.002,95	R\$ 10.425.923,67	R\$ 9.872.501,57	R\$ 64.745.136,15
	<b>TOTAL</b>	<b>R\$ 43.578.572,18</b>	<b>R\$ 35.129.818,91</b>	<b>R\$ 34.863.632,67</b>	<b>R\$ 37.101.071,80</b>	<b>R\$ 41.423.592,63</b>	<b>R\$ 192.096.688,20</b>
Cenário atual	Cabozantinibe	R\$ -					
	Cuidados usuais	R\$ 24.797.913,54	R\$ 22.232.349,38	R\$ 20.532.202,48	R\$ 20.024.082,50	R\$ 21.682.138,07	R\$ 109.268.685,97
	<b>TOTAL</b>	<b>R\$ 24.797.913,54</b>	<b>R\$ 22.232.349,38</b>	<b>R\$ 20.532.202,48</b>	<b>R\$ 20.024.082,50</b>	<b>R\$ 21.682.138,07</b>	<b>R\$ 109.268.685,97</b>
<b>Custo incremental</b>		<b>R\$ 18.780.658</b>	<b>R\$ 12.897.469,54</b>	<b>R\$ 14.331.430,19</b>	<b>R\$ 17.076.989,30</b>	<b>R\$ 19.741.454,57</b>	<b>R\$ 82.828.002,24</b>



# Incorporação em outras agências de ATS

O reembolso de cabozantinibe para o tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos está **em processo de avaliação** pelo NICE e pelo CDA-AMC.

AGÊNCIA	PAÍS	STATUS
<b>NICE</b> National Institute for Health and Care Excellence	 Inglaterra  País de Gales	<b>EM AVALIAÇÃO<sup>1</sup></b>
 Canada's Drug Agency		<b>EM AVALIAÇÃO<sup>2</sup></b>

PBAC (Austrália), SMC (Escócia) e HAS (França) ainda não avaliaram cabozantinibe para a indicação de tumores neuroendócrinos.

# Considerações finais



# Considerações finais



Cabozantinibe demonstrou **benefício clínico consistente**, com impacto significativo em SLP e resposta tumoral, independentemente da localização do tumor, associado a **eventos adversos manejáveis e alta tolerância**.



Trata-se de medicamento **oral** e já disponível no Rol da ANS para outras indicações, reduzindo possíveis sem barreiras regulatórias ou logísticas.



**Pedido de incorporação é focado** em uma população **mais restrita que a prevista em bula**, direcionado ao grupo de **maior necessidade clínica** e buscando **equilíbrio entre benefício e sustentabilidade** do sistema de saúde.



Os resultados da custo-efetividade e do impacto orçamentário são comparáveis ao observado para terapias oncológicas em **doenças raras, graves e progressivas**.



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

# Obrigada!





**FenaSaúde**

Federação Nacional  
de Saúde Suplementar

# **Levomalato de cabozantinibe para tratamento de pacientes adultos com tumores neuroendócrinos**

**COSAÚDE – 26 de novembro de 2025**

# DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Luiza Leal do Nascimento Costa  
Analista Técnico de Avaliação de Tecnologias em Saúde

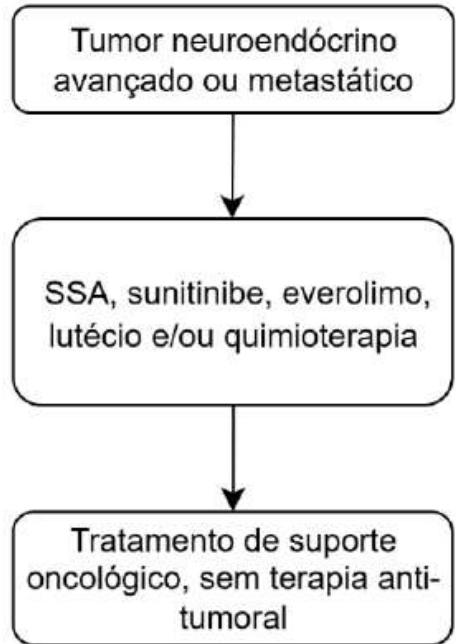
Declaro que meu vínculo empregatício pode ser considerado um potencial conflito de interesses na discussão da incorporação da tecnologia em saúde.

## Proposta de Diretriz de Utilização

Propomos nova indicação de uso para cabozantinibe na Diretriz de Utilização (DUT) nº 64 (Terapia Antineoplásica Oral para o Tratamento do Câncer): *Pacientes adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irrессecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.*

# LINHA DE CUIDADO PROPOSTA

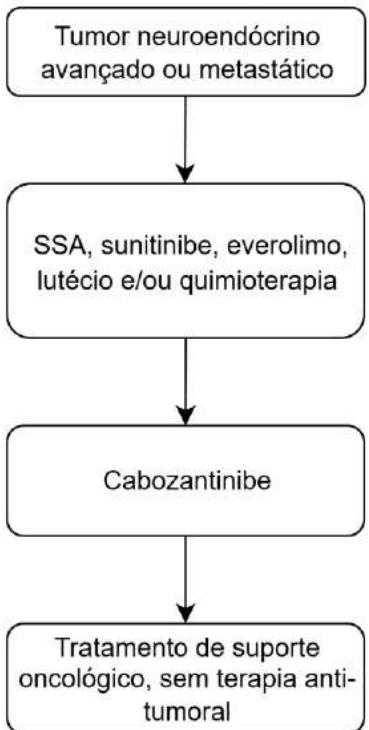
**Figura 1: Fluxo terapêutico atual.**



SSA: análogo de somatostatina (octreotida e lanreotina).

Fonte: elaboração própria.

**Figura 2: Fluxo terapêutico considerando a incorporação de cabozantinibe.**



SSA: análogo de somatostatina (octreotida e lanreotina).

Fonte: elaboração própria.

# PERGUNTA PICO

**Quadro 2: Questão de pesquisa estruturada no formato PICOT.**

Componente	Descrição
P (população)	Adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, localmente avançado ou metastático, previamente tratados com duas ou mais terapias
I (intervenção)	Cabozantinibe, conforme posologia recomendada em bula
C (comparador)	Placebo ou ausência de comparador
O (desfecho)	<p>Os desfechos primários foram:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eficácia: sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta objetiva</li> <li>Segurança: eventos adversos graves, descontinuação devido a eventos adversos</li> </ul> <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>
T (tipo de estudo)	Estudos clínicos de intervenção (randomizados ou não, comparados ou não), revisões sistemáticas.

Fonte: elaboração própria.

✓ 2 ECRs

# Panorama de evidências – ensaios clínicos e RSMA

Estudo	Desenho de estudo	População	Desfecho primário
Chan, 2025 – CABINET	ECR, fase III, randomizado	Pacientes com tumores neuroendócrinos, localmente avançados ou metastáticos, moderadamente ou bem diferenciados que receberam tratamento prévio consistido de radioterapia ou terapia alvo ou ambos	Sobrevida livre de progressão  <b>Desfecho substituto</b>
Chan, 2018	ECR, fase II	Pacientes adultos com tumores neuroendócrinos pancreáticos ou tumor carcinoide, metastáticos ou irrессecáveis, moderadamente ou bem diferenciados	RECIST

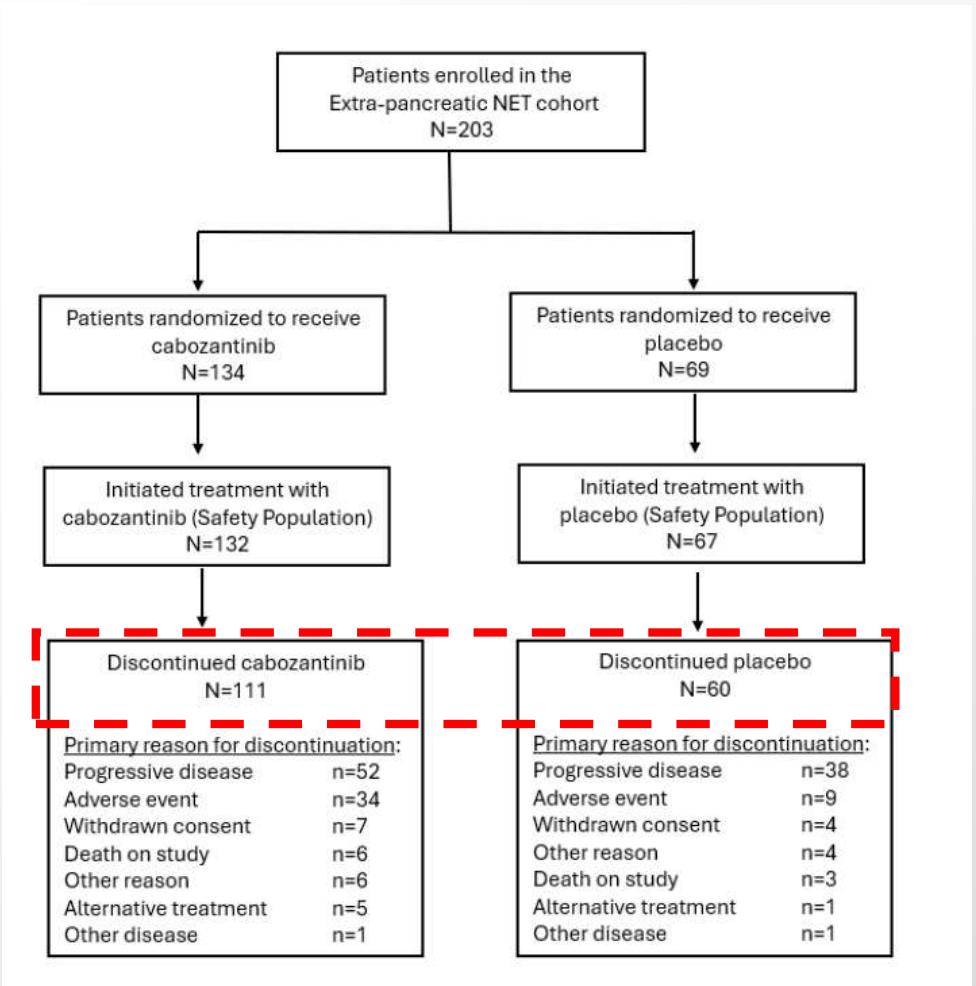
- Estudo Chan et al., 2018 foi publicado somente em formato de pôster, não sendo elegível para a análise da evidência clínica

## Estudo CABINET – Chan, 2025

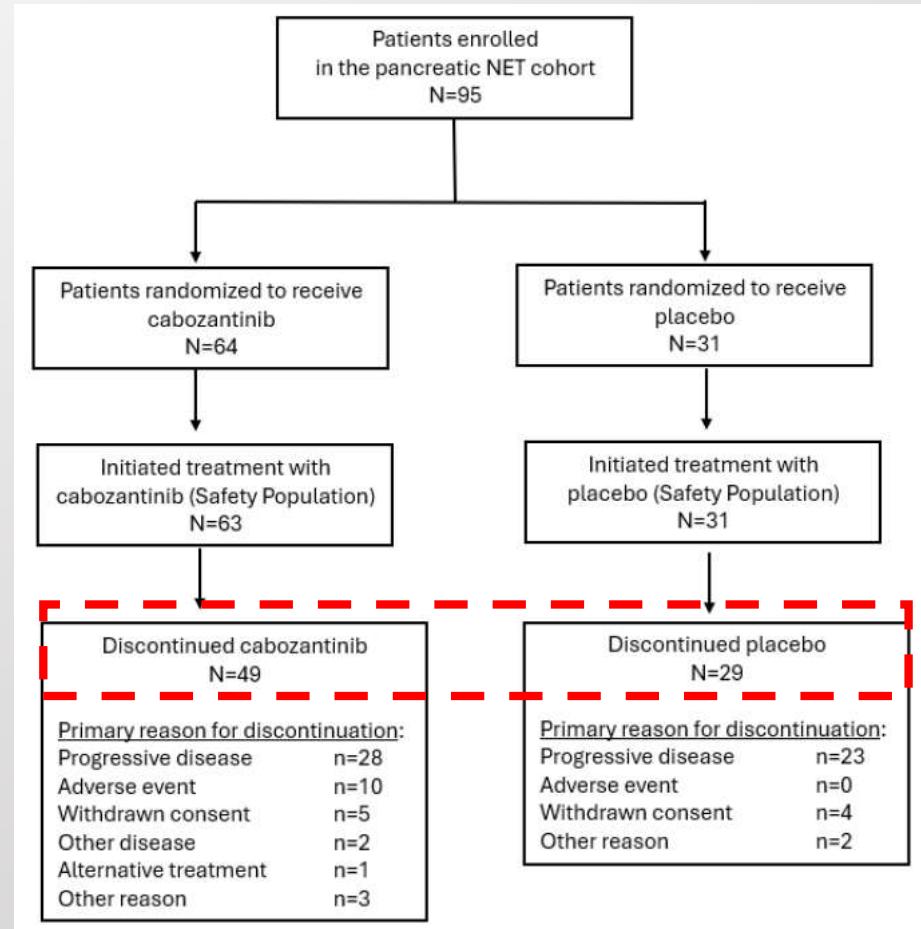
- Ensaio clínico de fase III, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo
- **Seguimento SLP: 36 meses; seguimento SG: 60 meses**
- **Previsão de término: 2026**
- N de pacientes, n total: 203 na coorte de tumores neuroendócrinos extrapancreáticos (epNET) e de 95 pacientes na coorte de tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNET)
- Nos grupos placebo de ambas as coortes, o cross-over e o interrompimento do cegamento foram permitidos por emenda de protocolo do estudo
- Desfecho primário: SLP
- Desfecho secundário: SG

# Estudo CABINET – Chan, 2025

## Fluxograma de pacientes – coorte epNET



## Fluxograma de pacientes – coorte pNET



## INCERTEZAS

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).

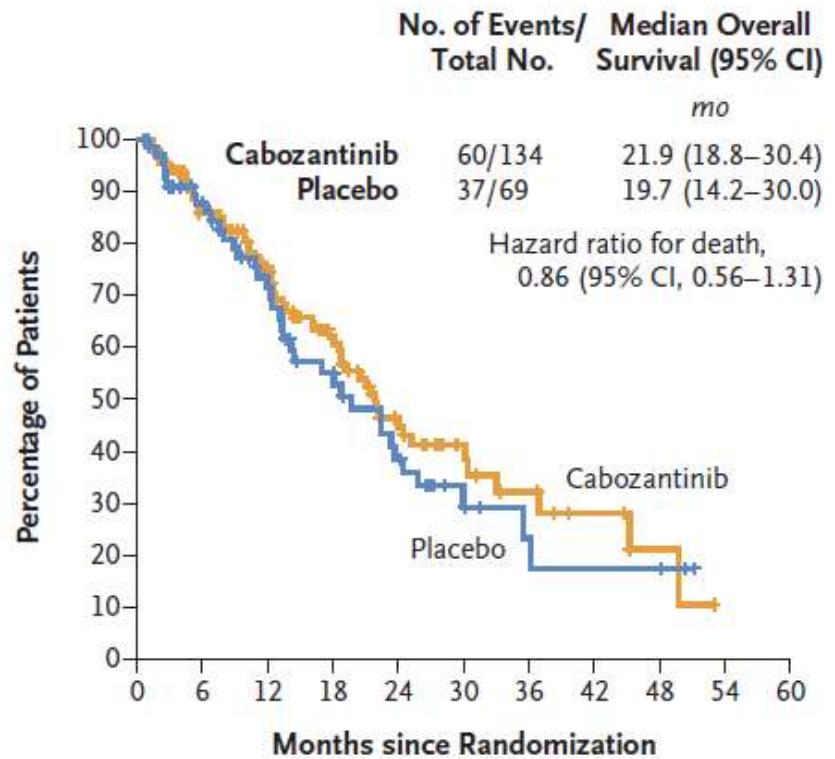
### **Perda de seguimento importante e desbalanceada em ambas as coortes e braços de tratamento:**

- Compromete gravemente a randomização do estudo
- Afetam o resultado de ambos os resultados de eficácia apresentados

## Sobrevida global

**Sem diferença estatisticamente significativa para ambas as coortes**

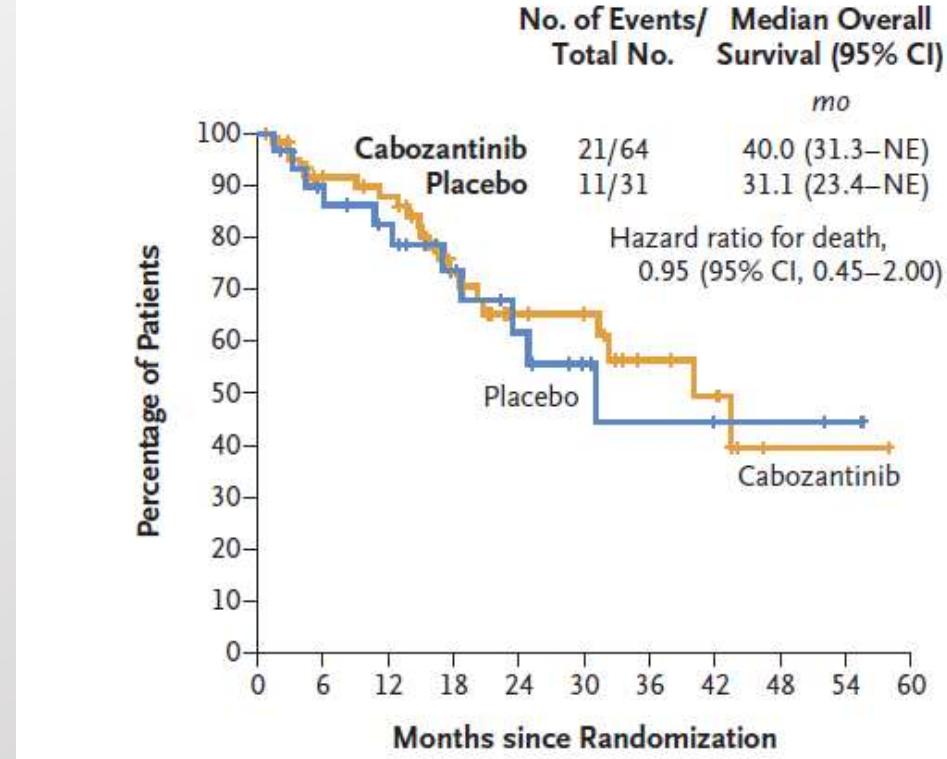
### epNET



No. at Risk (no.  
with censored  
data)

Cabozantinib	134 (0)	74 (32)	28 (55)	9 (68)	2 (73)	0 (74)
Placebo	69 (0)	36 (16)	16 (21)	4 (29)	3 (29)	0 (32)

### pNET

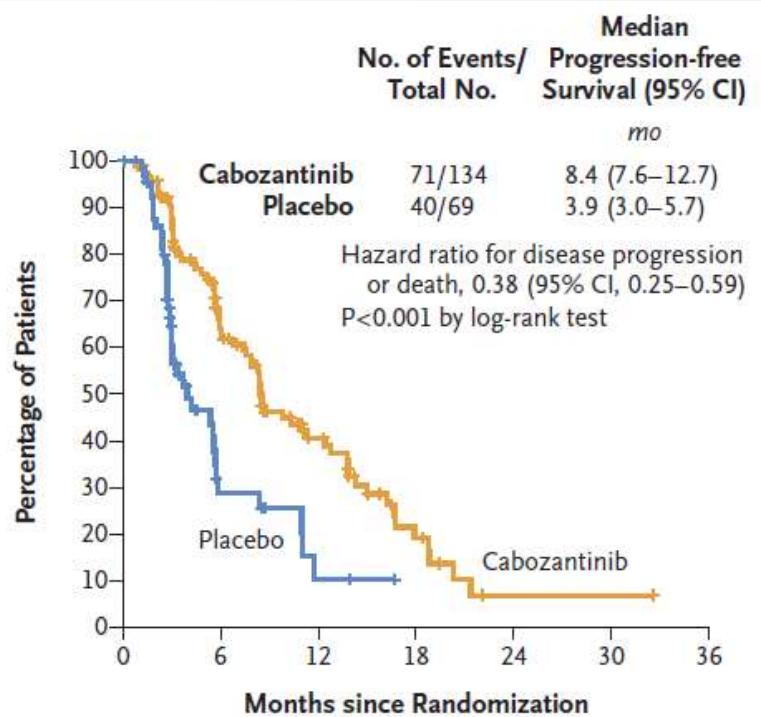


No. at Risk (no.  
with censored  
data)

Cabozantinib	64 (0)	47 (10)	18 (29)	9 (36)	1 (42)	0 (43)
Placebo	31 (0)	21 (5)	10 (12)	4 (16)	3 (17)	0 (20)

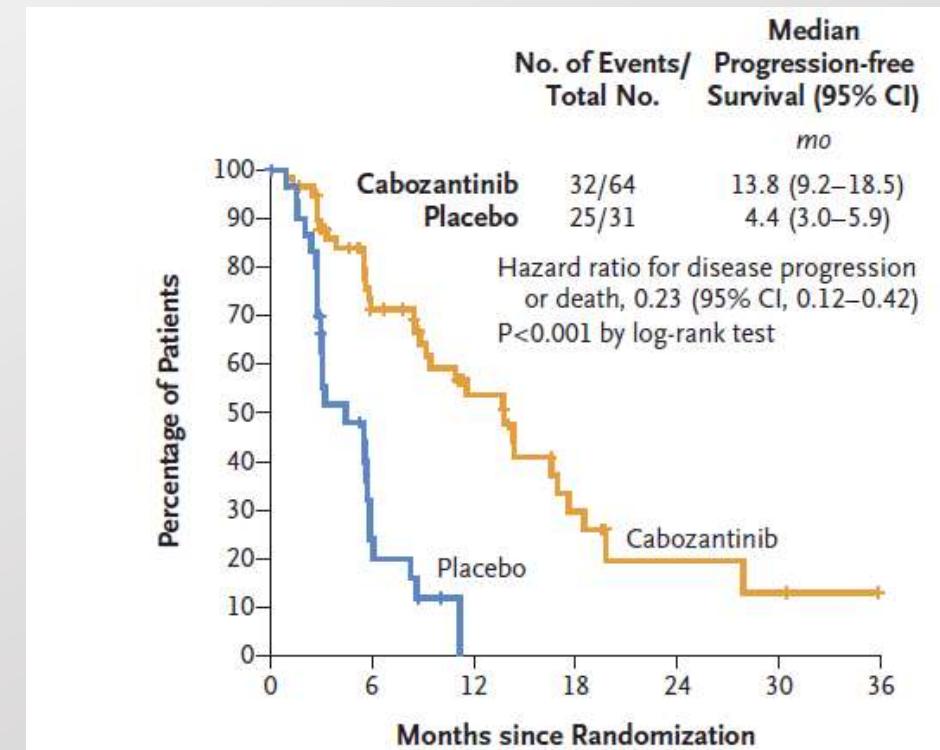
## Sobrevida livre de progressão – seguimento de 36 meses

epNET



No. at Risk (no. with censored data)							
Cabozantinib	134 (0)	58 (39)	26 (52)	8 (59)	1 (62)	1 (62)	0 (63)
Placebo	69 (0)	9 (24)	2 (27)	0 (29)			

pNET



No. at Risk (no. with censored data)							
Cabozantinib	64 (0)	33 (16)	18 (24)	8 (27)	3 (30)	2 (30)	0 (32)
Placebo	31 (0)	6 (4)	0 (6)				

# Estudo CABINET – Chan, 2025

**Table 3.** Treatment-Related Adverse Events.\*

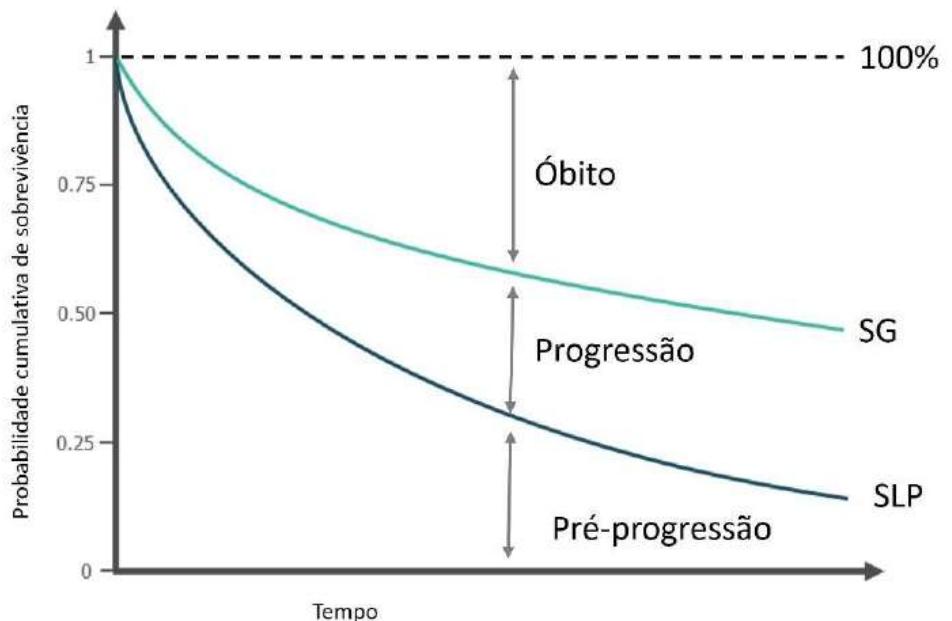
Adverse Event	Extrapancreatic NET Cohort				Pancreatic NET Cohort			
	Cabozantinib (N=132)		Placebo (N=67)		Cabozantinib (N=63)		Placebo (N=31)	
	Any Grade	Grades 3–5†	Any Grade	Grades 3–5	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Any event at least possibly related to treatment	130 (98)	82 (62)	55 (82)	18 (27)	62 (98)	41 (65)	26 (84)	7 (23)
Common treatment-related event‡								
Fatigue	82 (62)	17 (13)	28 (42)	5 (7)	47 (75)	7 (11)	10 (32)	1 (3)
Diarrhea	74 (56)	14 (11)	20 (30)	3 (4)	37 (59)	4 (6)	4 (13)	0
AST increase	86 (65)	4 (3)	12 (18)	0	40 (63)	1 (2)	9 (29)	0
ALT increase	77 (58)	1 (1)	9 (13)	0	39 (62)	1 (2)	9 (29)	0
Hypertension	70 (53)	28 (21)	13 (19)	2 (3)	36 (57)	14 (22)	7 (23)	3 (10)
Thrombocytopenia	62 (47)	1 (1)	5 (7)	1 (1)	21 (33)	0	3 (10)	0
Nausea	46 (35)	2 (2)	10 (15)	0	24 (38)	5 (8)	7 (23)	1 (3)
Oral mucositis	48 (36)	5 (4)	6 (9)	0	30 (48)	5 (8)	1 (3)	0
Palmar–plantar erythrodysesthesia	48 (36)	4 (3)	5 (7)	0	28 (44)	6 (10)	4 (13)	0
Anorexia	40 (30)	2 (2)	6 (9)	0	13 (21)	1 (2)	3 (10)	0
Dysgeusia	45 (34)	0	1 (1)	0	19 (30)	0	3 (10)	0
Neutropenia	40 (30)	4 (3)	2 (3)	0	17 (27)	1 (2)	2 (6)	0
Alkaline phosphatase increase	—	—	—	—	13 (21)	0	3 (10)	0
Vomiting	—	—	—	—	13 (21)	4 (6)	3 (10)	0

# AVALIAÇÃO ECONÔMICA

- **Tipo de análise:** custo-utilidade e custo-efetividade
- **Modelo:** sobrevida particionada - Área sob a curva
- **Fontes:** Swinburn, 2017 e CABINET
- **População-alvo:** Pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com diagnóstico de tumores neuroendócrinos bem diferenciados, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias, fazendo ou não uso concomitante de análogos de somatostatina
- **Intervenção:** Cabozantinibe + cuidados usuais
- **Comparador:** Cuidados usuais
- **Efetividade:** AVAQ – anos de vida ganhos ajustados por qualidade; AVG – anos de vida ganhos
- **Horizonte temporal:** *lifetime.*

# Custo-utilidade – AUC

Figura 1: Representação das curvas que definem a proporção de pacientes em cada estado no modelo



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

Fonte: elaboração própria.

O modelo não permite que os pacientes melhorem seu estado de saúde (ou seja, que retornem do estado “Progressão”), o que reflete a história natural dos tumores neuroendócrinos.

## Custo-utilidade

- Os dados QVRS utilizados no estudo foram provenientes dos estudos Swinburn, 2012

**Tabela 5: Utilidade do estado de saúde.**

Estado de saúde	Utilidade	Fonte	Utilidade normatizada para população brasileira
Pré-progressão	0,771	Swinburn, 2012 <sup>16</sup>	0,734
Progressão	0,612	Swinburn, 2012 <sup>16</sup>	0,583

Utilidade média da população do Reino Unido com idade entre 55 e 64 anos equivalente a 0,779.<sup>17</sup>

Fonte: elaboração própria.

# Custo-utilidade: resultado

## INCERTEZAS

**Tabela 11: Resultados da análise de custo efetividade (com taxa de desconto de 5%).**

	Custo total	AVAQs	AVGs
<b>Cabozantinibe</b>	R\$ 573.823,50	1,832	2,882
<b>Cuidados usuais</b>	R\$ 206.351,88	1,183	1,925
<b>Diferença incremental</b>	R\$ 367.471,62	0,649	0,956
<b>Razão de custo-efetividade incremental</b>		R\$ 566.382,95/AVAQ	R\$ 384.192,01/AVG

AVAQ: anos de vida ajustados para a qualidade; AVG: anos de vida ganhos.

Fonte: elaboração própria.

**Ganho irrisório de AVAQ para incremento importante de custo**

# ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- A estimativa da população foi por meio do método epidemiológico utilizando dados do IBGE e de cobertura da saúde suplementar (ANS)

**Tabela 2: Epidemiologia dos tumores neuroendócrinos, conforme dados do Registro Hospitalar de Câncer.**

	2020	2021	2022	Fonte
População adulta (+ 18 anos)	155.978.626	157.421.555	158.744.904	IBGE
População adulta tratada em hospitais do RHC	116.672.385	117.751.699	118.741.568	Calculado
Número de casos de tumores neuroendócrinos	1.979	2.163	2.059	RHC 2020 a 2022 (microdados)
Prevalência de tumores neuroendócrinos (por 100.000)	1,70	1,84	1,73	RHC 2020 a 2022 (microdados)
Sobrevida (anos)	2,17	2,17	2,17	Avaliação econômica em saúde
Incidência de tumores neuroendócrinos (por 100.000)	0,78	0,85	0,80	Calculado

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; RHC: Registro Hospitalar de Câncer.  
 Fonte: elaboração própria.

# ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- A estimativa da população foi por meio do método epidemiológico utilizando dados do IBGE e de cobertura da saúde suplementar (ANS)

**Tabela 7: Estimativa da população alvo.**

	2025	2026	2027	2028	2029	2030
<b>Brasil - População total</b>	213.421.037	214.211.951	214.959.713	215.667.282	216.337.693	216.973.093
<b>População adulta (+ 18 anos)</b>	163.082.693	164.457.318	165.806.197	167.098.556	168.393.986	169.696.511
<b>Cobertura de saúde suplementar (adultos)</b>	41.096.449	41.442.851	41.782.765	42.108.437	42.434.882	42.763.115
<b>Tumores neuroendócrinos - casos incidentes</b>	NA	335	338	340	343	346
<b>Tumores neuroendócrinos - casos prevalentes</b>	722	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Tumor avançado ou metastático</b>	572	265	268	270	272	274
<b>Progressão ao tratamento</b>	188	87	88	89	89	90

NA: não aplicável.

Fonte: elaboração própria.

# ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- *Market share* pode estar subestimado - 30% a 70%

Cenário alternativo

	2026	2027	2028	2029	2030	Fonte
<b>Pacientes elegíveis</b>	276	88	89	89	90	Aba Populacao
<b>Taxa de adoção - cabozantinib</b>	Base	30%	40%	50%	60%	Assumido

# ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO: resultado

**Tabela 8: Número de pacientes e custo total do tratamento de acordo com o cenário alternativo e o cenário atual.**

		2026	2027	2028	2029	2030	Total
<b>Taxa de adoção - cabozantinibe</b>		30%	40%	50%	60%	70%	-
<b>Pacientes totais</b>	Cenário alternativo	Cabozantinibe	83	118	162	216	279
	Cenário alternativo	Cuidados usuais	193	246	290	326	353
	Cenário atual	Cabozantinibe	0	0	0	0	-
	Cenário atual	Cuidados usuais	276	364	452	542	632
<b>Custos totais</b>	Cenário alternativo	Cabozantinibe	R\$ 26.220.032,71	R\$ 20.359.650,43	R\$ 22.545.629,73	R\$ 26.675.148,14	R\$ 31.551.091,06
	Cenário alternativo	Cuidados usuais	R\$ 17.358.539,48	R\$ 14.770.168,49	R\$ 12.318.002,95	R\$ 10.425.923,67	R\$ 9.872.501,57
	Cenário atual	Total	R\$ 43.578.572,18	R\$ 35.129.818,91	R\$ 34.863.632,67	R\$ 37.101.071,80	R\$ 41.423.592,63
	Cenário atual	Total	R\$ 24.797.913,54	R\$ 22.232.349,38	R\$ 20.532.202,48	R\$ 20.024.082,50	R\$ 21.682.138,07
<b>Custos incrementais</b>		<b>R\$ 18.780.658,64</b>	<b>R\$ 12.897.469,54</b>	<b>R\$ 14.331.430,19</b>	<b>R\$ 17.076.989,30</b>	<b>R\$ 19.741.454,57</b>	<b>R\$ 82.828.002,24</b>

Fonte: elaboração própria.

# AGÊNCIAS DE ATS

- **CADTH/CDA-AMC** – aprovado (2025) – sob condicionante de redução de preço
- **NICE** – em análise (2025)
- **CONITEC** – não avaliado

## Análise CADTH/CDA-AMC

- Cabozantinib improved progression-free survival compared to placebo. Uncertainties arose from the early termination of the study (which might overestimate cabozantinib's effect), small sample size, and limited information with which to appraise the potential for missing data. Clinical experts consulted by the review team indicated that the benefit was clinically meaningful.

# CONCLUSÕES

Considerando...

- Sem ganho significativo de sobrevida global
- O estudo foi interrompido precocemente – pode ter superestimado o efeito de cabozantinibe apresentado na sobrevida livre de progressão
- Perda massiva de seguimento dos pacientes compromete o resultado apresentado
- Maioria dos pacientes mesmo em tratamento com cabozantinibe apresentam progressão da doença
- Alta RCUI mesmo com as incertezas metodológicas do modelo – cerca de 10 vezes maior que o limiar definido no Brasil pela Conitec
- Incorporação no Canadá se deu somente sob acordo comercial – cenário não real na Saúde Suplementar

Recomendação de **NÃO INCORPORAÇÃO** da tecnologia na Saúde Suplementar.



[www.fenasaudede.org.br](http://www.fenasaudede.org.br)



[/fenasaudede/](https://www.instagram.com/fenasaudede/)



[/fenasaudedeoficial](https://www.facebook.com/fenasaudedeoficial)



[/fenasaudede/](https://www.linkedin.com/company/fena%C3%A7%C3%A3o-nacional-de-sa%C3%ADde-suplementar/)



[/FenaSa%C3%ADdeCanal](https://www.youtube.com/c/FenaSa%C3%ADdeCanal)



[/fenasaudedeoficial](https://www.twitter.com/fenasaudedeoficial)

**UAT 179**

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

**RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC**

**46ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE**

**26/11/2025**

- **Protocolo:** 2025.2.000290
- **Proponente:** BEAUFOUR IPSEN FARMACEUTICA LTDA
- **Nº UAT:** 179
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Cabozantinibe
- **Indicação de uso:** Tratamento de pacientes adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irrессecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol:** everolimus, maleato de sunitinibe, somatostatina, lutécio (octreotato tetraxetana [177 Lu]) e/ou quimioterapia.

O uso da cabozantinibe é eficaz/efetivo e seguro para o tratamento de adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias quando comparado ao placebo ou outra terapia ativa disponível no sistema de saúde suplementar?

P (população)	Pacientes adultos com tumores neuroendócrinos (TNE) pancreáticos (pNET) ou extrapancreáticos (epNET) bem diferenciados, não ressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.
I (intervenção)	Cabozantinibe administrado como monoterapia
C (comparadores)	Placebo ou comparadores ativos disponíveis no rol (everolimus, maleato de sunitinibe, somatostatina, lutécio (octreotato tetraxetana [177 Lu]) e/ou quimioterapia)
O (desfecho)	Primários: <ul style="list-style-type: none"><li>• Sobrevida global (SG).</li><li>• Sobrevida livre de progressão (SLP).</li><li>• Eventos adversos graves.</li></ul> Secundários: <ul style="list-style-type: none"><li>• Taxa de resposta completa.</li><li>• Qualidade de vida.</li><li>• Quaisquer eventos adversos.</li></ul>
T (tipos de estudos)	A busca priorizará ensaios clínicos randomizados (ECR). Na ausência de ECR suficientes serão considerados, sequencialmente: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivas e retrospectivas, estudos caso-controle e estudos de braço único.

Os PARECERISTAS incluíram um estudo, o CABINET (relatado em 6 referências), que avaliou a eficácia e a segurança do cabozantinibe comparado ao placebo:

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

# CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Estudo	CABINET <sup>15a-f</sup> / NCT03375320)	
Publicação	Chan, 2025 <sup>15</sup>	
País, cenário	Estados Unidos da América, 62 centros	
Desenho	Estudo clínico randomizado	
População (n)	<p><b>Coorte extrapancreática</b>            Cabozantinibe  <b>n= 134</b>            Placebo  <b>n= 69</b></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"> <li>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).</li> <li>Grau do tumor: Grau 1 (28% cabozantinibe; 22% placebo); Grau 2 (64% cabozantinibe; 70% placebo); Grau 3 (6% cabozantinibe; 7% placebo); Desconhecido (2% cabozantinibe; 1% placebo).</li> <li>Análogo de somatostatina concomitante: em 69% do grupo cabozantinibe e em 70% do grupo placebo.</li> <li>Mediana de terapias sistêmicas anteriores (não incluindo análogo da somatostatina): 2 (1 a 6) em ambos os grupos.</li> </ul>	<p><b>Coorte pancreática</b>            Cabozantinibe  <b>n= 64</b>            Placebo  <b>n= 31</b></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"> <li>Local primário do tumor: Pâncreas (97% cabozantinibe; 97% placebo); Gastrointestinal (3% cabozantinibe; 3% placebo).</li> <li>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).</li> <li>Análogo de somatostatina concomitante: em 55% do grupo cabozantinibe e em 55% do grupo placebo.</li> <li>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.</li> </ul>

## CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Estudo (Nº registro)	CABINET <sup>15a-f</sup> (NCT03375320)
Intervenção	<p><b>Cabozantinibe 60 mg administrado por via oral uma vez ao dia</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>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.</li><li>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.</li></ul>
Comparador	<p><b>Placebo administrado por via oral uma vez ao dia</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>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.</li><li>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.</li></ul>

# CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Estudo (Nº registro)	CABINET <sup>15a-f</sup> (NCT03375320)
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"> <li>1. Resposta objetiva confirmada, definida como dois exames consecutivos apresentando resposta parcial comparável, de acordo com RECIST 1.1;</li> <li>2. Sobrevida global, definida como o tempo desde a randomização até a morte por qualquer causa;</li> <li>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;</li> <li>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).</li> </ol> <p><i>Tempo de seguimento:</i> 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).</p>
Principais critérios de inclusão e exclusão	<p><i>Inclusão:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(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;</li> <li>(2) graus tumorais da OMS de 1 a 3 (uma escala de três pontos, com 3 indicando tumores com maiores índices de proliferação);</li> <li>(3) apresentar progressão da doença, de acordo com os critérios RECIST 1.1, nos 12 meses anteriores à inclusão;</li> <li>(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).</li> <li>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.</li> <li>6. tratamento concomitante com análogos da somatostatina era permitido se a dose tivesse permanecido estável por pelo menos 2 meses antes da inclusão.</li> <li>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.</li> </ul> <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 empresa farmacêutica Exelixis.

ESTUDO (Autor, ano)	SOBREVIDA GLOBAL
<b>CABINET</b> (Chan, 2025) <sup>15</sup>	<p><b>Coorte extrapancreática</b></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><b>HR 0,86 (IC 95% 0,56 a 1,31).</b> 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><b>Coorte pancreática</b></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><b>HR 0,95 (IC 95% 0,45 a 2,00).</b> 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 cabozantinibe e 11 mortes (35%, 11/31) no grupo do placebo.</p>

ESTUDO	SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO
CABINET (Chan, 2025) <sup>15</sup>	<p><b>Coorte extrapancreática</b></p> <p>A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 8,4 (7,6 a 12,7) meses no grupo cabozantinibe 60 mg e de 3,9 (3,0 a 5,7) meses no grupo placebo.</p> <p>HR 0,38 (IC 95% 0,25 a 0,59). IC compatível com uma redução de 41% até 75% no risco de progressão da doença em pacientes com o uso de cabozantinibe comparado ao placebo.</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> <p><b>Coorte pancreática</b></p> <p>A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 13,8 (9,2 a 18,5) meses no grupo cabozantinibe 60 mg e de 4,4 (3,0 a 5,9) meses no grupo placebo.</p> <p>HR 0,23 (IC 95% 0,12 a 0,42). IC compatível com redução de 58% a 88% no risco de progressão da doença com o uso de cabozantinibe comparado ao placebo.</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>

ESTUDO	QUALIDADE DE VIDA
CABINET (Chan, 2025) <sup>15</sup>	<p><b>Coorte extrapancreática</b></p> <p>Após 60 semanas, a pontuação média da <b>qualidade de vida</b> (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.</p> <p>Um resumo do estudo CABINET 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 = 0,001) em pacientes que receberam cabozantinibe 60 mg (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><b>Coorte pancreática</b></p> <p>Na semana 60, a média da pontuação de qualidade de vida EORTC QLQ-C30 (0-100; escores mais altos indicam melhor qualidade de vida) foi de 82,8 no grupo <u>cabozantinibe 60 mg</u>. Não há dados para o grupo placebo na semana 60. Na semana 48, no grupo placebo, a média foi de 84,8, valor referente a um único paciente.</p> <p>Não foi possível calcular a diferença de médias após 60 semanas, devido à ausência de dados para o grupo placebo.</p> <p>Um resumo do estudo CABINET<sup>15b</sup> 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>cabozantinibe 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>

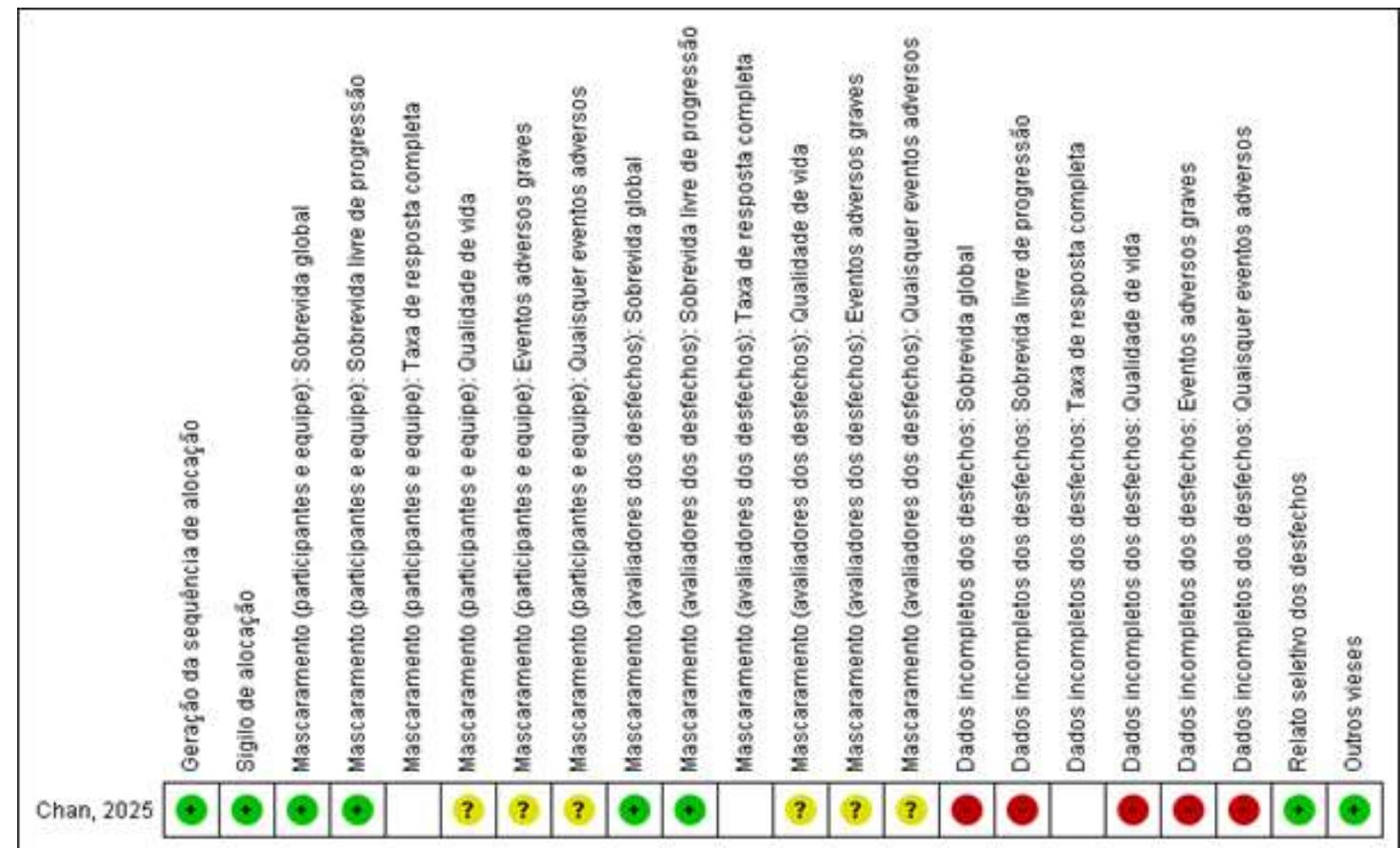
Estudo	Quaisquer eventos adversos
<b>CABINET</b> (Chan, 2025) <sup>15</sup>	<p><b>Coorte extrapancreática</b></p> <p>Foram reportados quaisquer eventos adversos em <b>98% (130/132)</b> pacientes no grupo <u>cabozantinibe 60 mg</u>, e <b>82% (55/67)</b> pacientes no grupo placebo.</p> <p>RR 1,20 (IC95% (1,07 a 1,34))</p> <p>IC compatível com <b>aumento de 7% a 34%</b> 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 <b>fadiga</b> (82/132; 62%) e <b>diarreia</b> (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><b>Coorte pancreática</b></p> <p>Foram reportados quaisquer eventos adversos em <b>98% (62/63)</b> pacientes no grupo <u>cabozantinibe 60 mg</u>, e <b>84% (26/31)</b> pacientes no grupo placebo.</p> <p>RR 1,17 (IC95% 1,00 a 1,37)</p> <p>IC compatível com <b>nenhum efeito (1,00)</b> a <b>aumento de 37%</b> 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 <b>fadiga</b> (47/63; 75%) e <b>diarreia</b> (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>

Estudo)	Eventos adversos graves
<b>CABINET (Chan, 2025)<sup>15</sup></b>	<p><b>Coorte extrapancreática</b></p> <p>Foram reportados eventos adversos graves (de grau 3 a 5) em <b>62% (82/132) pacientes no grupo cabozantinibe 60 mg, e 27% (18/67) pacientes no grupo placebo.</b></p> <p>RR 2,31 (IC95% 1,52 a 3,51)</p> <p>IC compatível com <b>aumento de 52% a 251%</b> 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 <b>hipertensão</b> (28/132; 21%) e <b>fadiga</b> (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 <b>evento de grau 5</b> que foi considerado pelo menos possivelmente relacionado ao tratamento — <b>hemorragia gástrica</b> em um paciente, parada cardíaca em um paciente e causa da morte não especificada em dois pacientes.</p> <p><b>Coorte pancreática</b></p> <p>Foram reportados eventos adversos graves (de grau 3 ou 4) em <b>65% (41/63) pacientes no grupo cabozantinibe 60 mg, e 23% (7/31) pacientes no grupo placebo.</b></p> <p>RR 2,88 (IC95% 1,47 a 5,67)</p> <p>IC compatível com um <b>aumento de 47% a 467%</b> 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>

# QUALIDADE METODOLÓGICA

- Os PARECERISTAS utilizaram a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane (RoB versão 1);
- Os PARECERISTAS penalizaram o estudo em relação aos dados incompletos, devido ao **número significativo de perdas de seguimento**, caracterizando **alto risco de viés de atrito**.
- O **risco de viés de detecção** foi julgado como **incerto** 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**.
- O **risko de viés de performance** foi **incerto** 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.

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



- Os PARECERISTAS avaliaram a certeza de evidências do ECR CABINET (Chan 2025<sup>15</sup> e suplementos):
  - 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.
- 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.
- 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).

- **CDA-AMC:** Cabozantinibe foi recomendado 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.
- **NICE, Inglaterra:** Cabozantinibe está atualmente em análise pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
- **PBS, Austrália:** Não foi possível confirmar se há ou não submissões feitas ao Pharmaceutical Scheme (PBS), na Austrália (inacessibilidade do site).
- 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.

## Resultados do estudo de custo-efetividade apresentado pelo PROPONENTE:

Comparador	RCEI
Cuidados usuais (sem terapia antitumoral ativa)	R\$ 566.382,95/AVAQ R\$ 384.192,01/AVG

### RESSALVAS:

- 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.

## AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS:

Itens	Resultados
Comparador:	Cuidados usuais (sem terapia antitumoral ativa)
População-alvo:	Média anual de 124 pacientes
Difusão:	De 70% a 90% no 5º ano Média anual de 96 pacientes tratados com a tecnologia
Impacto orçamentário incremental:	R\$ 270,2 milhões em 5 anos (R\$ 54 milhões média anual)

## Comparativo entre a proposta e o parecer:

	Proposta	RAC
<b>População elegível (média anual)</b>	126 pacientes	124 pacientes
<b>Difusão</b>	30% a 70%	70% a 90%
<b>Impacto Incremental</b>	R\$ 16,6 milhões (média anual)	R\$ 54 milhões (média anual)

## Comparativo entre a proposta e o RAC – difusão, custos e dosagem

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

## Comparativo entre a proposta e o parecer – difusão, custos e dosagem

- O tempo em tratamento foi estimado pelo proponente por meio de curvas de descontinuação e de sobrevida, indicando que parte dos pacientes interromperia o uso antes do período máximo previsto, consumindo, portanto, quantidade do medicamento inferior a 60 mg/dia (CABINET). Na proposta, estimou-se que apenas 34% dos pacientes permaneceriam nessa dose (60 mg/dia), enquanto 17% usariam 40 mg/dia e 49% reduziriam para 20 mg/dia, resultando em uma dose média efetiva de 38,4 mg/dia e custo médio de R\$ 31.658,68 por ciclo de 28 dias.
- No RAC, o custo médio considerado foi R\$ 43.377,75 por 28 dias, com base na dosagem de 60 mg/dia, por não considerar os resultados do estudo que apresentou limitações metodológicas.

As **evidências** atualmente disponíveis são oriundas de um ECR (CABINET)<sup>15</sup> que **comparou cabozantinibe a placebo** em pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos e pancreáticos. O ECR<sup>15</sup> possui certeza de evidência variando de muito baixa a baixa.

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

- **Eventos adversos graves:** Efeito incerto - **certeza da evidência muito baixa:** limitações metodológicas e à imprecisão dos resultados.
- **Quaisquer eventos adversos:** Efeito incerto - **certeza da evidência muito baixa:** limitações metodológicas e à imprecisão dos resultados.
- Não foram encontrados estudos avaliando diretamente cabozantinibe com as opções de tratamento disponíveis na saúde suplementar.
- De forma geral, os resultados indicam incertezas sobre o efeito de cabozantinibe comparado a placebo, devido à imprecisão das estimativas e limitações metodológicas (alto risco de viés de atrito e risco incerto de viés de detecção e de performance).
- Destaca-se que os dados analisados são provenientes de um ECR, com pequeno tamanho amostral. A direção e a magnitude dessas estimativas de efeito podem ser modificadas por evidências de estudos futuros.

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



DISQUE ANS  
0800 701 9656



Formulário eletrônico  
[www.gov.br/ans](http://www.gov.br/ans)



Atendimento presencial  
12 Núcleos da ANS



Atendimento exclusivo  
para deficientes auditivos  
0800 021 2105



[ans.reguladora](#)



[@ANS\\_reguladora](#)



[compay/ans\\_reguladora](#)



[@ans.reguladora](#)



[ansreguladoraofi](#)

**46ª Reunião Técnica da COSAÚDE**
**26/11/2025**

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA LÚCIA PADUELLO	CNS
2	ANETE MARIA GAMA	ANS
3	ANTONIO PAZIN FILHO	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DA INDÚSTRIA (CNI)
4	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
5	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
6	CARLA CRISTINA DAS NEVES GRILLO	ANS
7	CARLA VALÉRIA MARTINS RODRIGUES	ANS
8	CARMEM LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	COFEN
9	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
10	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
11	CELINA BORGES MIGLIAVACA	INOVA HTA
12	CLAUDIA SOARES ZOUAIN	ANS
13	DANIEL VARGAS PIVATO DE ALMEIDA	ABRALE / LACOG
14	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDEC CON DPE RJ
15	EDUARDO ROCKER RAMOS	UNIMED BRASIL / PARANÁ
16	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO - MTE
17	FERNANDO KORKES	INSTITUTO ONCOGUIA
18	FERNANDO MEYER	PUCPR
19	FLÁVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS
20	FLAVIA TANAKA	ANS
21	FRANCISCO JOSÉ DE FREITAS LIMA	UNIMED DO BRASIL
22	GRACCHO BOGÉA DE MELO E ALVIM NETO	FBH
23	HELENA ESTEVES	ONCOGUIA

24	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
25	ISABELLA VASCONCELLOS DE OLIVEIRA	UNIDAS
26	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
27	JOSÉ BRUNO DE ALENCAR PINTO	ANS
28	LEONARDO MOTTA SOARES	ANS
29	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA (ABRALE)
30	LUCAS MIYAKE OKUMURA	ASTELLAS
31	LUIZA LEAL DO NASCIMENTO COSTA	FENASAÚDE
32	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
33	MARCELO FERNANDES DE QUEIROZ	CNC
34	MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
35	MARIANA MICHEL BARBOSA	UNIMEDBH
36	MARTA SUNDFELD	ANS
37	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
38	PRISCILA TORRES DA SILVA	BIORED BRASIL
39	RONI DE CARVALHO FERNANDES	ASSOCIAÇÃO MEDICA BRASILEIRA E SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA
40	SIDNEY RAFAEL DAS NEVES	CFO
41	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
42	SYLVIA ELIZABETH DE ANDRADE PEIXOTO	RETINA BRASIL
43	TALITA BARBOSA GOMES	CFF
44	VÂNIA CRISTINA DOS SANTOS TAVARES	ANS
45	WALACE DIAS FREITAS	MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO E ASSISTÊNCIA SOCIAL, FAMÍLIA E COMBATE À FOME (MDS)