

Relatório de Reanálise 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 2024-26. O *template de relatório de análise crítica para reanálise de uma mesma tecnologia já avaliada* foi elaborado 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.

Adicionalmente aos componentes técnico-científicos, o *template* contém: resumo em linguagem acessível, em português, resumo executivo em inglês, resumo executivo em espanhol e 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,
irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos,
previamente tratados com duas ou mais terapias

São Paulo/SP

Setembro/2026

Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO	8
2. ANÁLISE PRÉVIA	8
3. CONTEXTUALIZAÇÃO	9
4. RESUMO EXECUTIVO	10
5. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL	25
6. CONDIÇÃO CLÍNICA	26
6.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	27
6.2. Tratamento recomendado	28
7. TECNOLOGIA	30
7.1. Fluxograma da linha de cuidado	30
7.2. Descrição	31
7.3. Ficha técnica	31
8. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA	34
8.1. Pergunta estruturada	35
8.2. Critérios de elegibilidade	37
8.3. Busca por evidências	38
8.4. Seleção de estudos e extração de dados	44
8.5. Resultados	52
8.5.1 Características dos estudos incluídos	52
8.5.2 Resultados dos estudos incluídos	58
8.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos	65
8.5.4 Certeza no conjunto final das evidências	73
8.6 Discussão e conclusões	77
8.7 Elementos pós-texto	85
9. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	86
9.1 Métodos	87
9.2 Resultados	92
9.3 Discussão e conclusões	96
9.4 Elementos pós-texto	98
10. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	99
10.1 Métodos	99
10.2 Resultados	106
10.3 Discussão e conclusões	113
10.4 Elementos pós-texto	116
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	117
11.1 Avaliação por outras agências de ATS	117
11.2 Considerações sobre a implementação	120
11.3. Conclusões	120

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 de acurácia, 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 dos estudos incluídos na análise do 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 dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Quadro 15. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.

Quadro 16. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia

Quadro 17. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança.

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

Quadro 20. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

Quadro 21. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada

pelo PROPONENTE.

Quadro 22. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS.

Quadro 23. Componentes da discussão e das conclusões.

Quadro 24. Componentes dos elementos pós-texto.

Quadro 25. Parâmetros da avaliação econômica.

Quadro 26. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Quadro 27. Diferença de custo da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Quadro 28. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

Quadro 29. Componentes da discussão e conclusões

Quadro 30. Elementos pós-texto.

Quadro 31. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 32. Estimativa da população elegível (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 33. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 34. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

Quadro 35. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 36. Resumo dos resultados da AIO

Quadro 37. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 38. Impacto orçamentário total (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 39. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 40. Componentes da discussão e das conclusões

Quadro 41. Elementos pós-texto.

Quadro 42. Avaliação de outras agências de ATS.

LISTA DE TABELAS

-

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 por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, a 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 sua INCORPORAÇÃO, no Rol.

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

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
2026.2.000367	UAT 213	Beaufour Ipsen Farmacêutica

2. ANÁLISE PRÉVIA

A tecnologia em questão já foi avaliada previamente em 27/01/2026, através da UAT nº 179, a qual teve recomendação final (RF) desfavorável. Conforme relatório de avaliação crítica disponível no website da ANS, a motivação para a recomendação foi:

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

“As evidências atualmente disponíveis sobre eficácia e segurança de cabozantinibe em pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos e pancreáticos são oriundas de um ensaio clínico randomizado (CABINET), que comparou o medicamento ao placebo. Quanto aos desfechos analisados, têm certeza da evidência variando de baixa a muito baixa, como segue: efeito incerto para sobrevida global, qualidade de vida e eventos adversos (certeza muito baixa); e pode reduzir o risco de progressão da doença (certeza baixa). As incertezas sobre o efeito de cabozantinibe quando comparado a placebo derivam de limitações metodológicas (alto risco de viés de atrito e risco incerto de viés de detecção e de performance) e da imprecisão dos resultados. Note-se que os dados

analisados são provenientes de um ensaio clínico com pequeno tamanho amostral e que a direção e a magnitude das estimativas de efeito poderão ser modificadas por evidências de estudos futuros. Quanto à avaliação econômica em saúde apresentada pelo proponente, seus resultados apontaram para superioridade de cabozantinibe em termos de eficácia com altos custos adicionais, implicando elevadas razões de custo-efetividade incrementais – R\$ 566 mil por ano de vida ajustado pela qualidade adicionado (AVAQ) e R\$ 384 mil por ano de vida ganho (AVG), na comparação com os cuidados usuais. O impacto orçamentário incremental médio anual estimado no RAC foi de R\$ 54 milhões para uma população elegível de 124 pacientes ao ano, tendo sido considerada a difusão de 70% no ano 1 chegando a 90% no ano 5.”

3. CONTEXTUALIZAÇÃO

Não se aplica.

4. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo executivo

TECNOLOGIA	
<i>Cabozantinibe</i>	
INDICAÇÃO	
Tratamento de pacientes adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irresssecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.	
INTRODUÇÃO	
“Os tumores neuroendócrinos são neoplasias raras originadas de células neuroendócrinas, comumente localizados no trato gastrointestinal, pulmões e 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. O tratamento de casos avançados envolve o uso de análogos de somatostatina (somatostatin analogue, SSA), terapia com radionuclídeo, terapias-alvo e quimioterapias citotóxicas. Todavia, há necessidade médica não atendida por tratamentos eficazes e bem toleráveis para pacientes que já falharam a terapias anteriores.” [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_PTC - Revisão Sistemática, página 5-6]	
PERGUNTA ESTRUTURADA	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
P (população): adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, localmente avançado ou metastático, previamente tratados com duas ou mais terapias	P (população): pacientes adultos com tumores neuroendócrinos (TNE) pancreáticos (pNET) ou extrapancreáticos (epNET) bem diferenciados, não ressecáveis, localmente avançados ou

I (intervenção): cabozantinibe, conforme posologia recomendada em bula C (comparador): placebo ou ausência de comparador O (desfecho): os desfechos primários foram: • Eficácia: sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta objetiva • Segurança: eventos adversos graves, descontinuação devido a eventos adversos Outros desfechos de relevância clínica (como duração da resposta, qualidade de vida, eventos adversos, entre outros) apresentados pelos estudos incluídos também foram descritos. T (tipo de estudo): estudos clínicos de intervenção (randomizados ou não, comparados ou não), revisões sistemáticas.	metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias. I (intervenção): cabozantinibe administrado como monoterapia. C (comparadores): placebo ou comparadores ativos disponíveis no rol (everolimus, maleato de sunitinibe, somatostatina, lutécio (octreotato tetraxetana [177 Lu]) e/ou quimioterapia). O (desfecho): Primários: • Sobrevida global (SG). • Sobrevida livre de progressão (SLP). • Eventos adversos graves. Secundários: • Taxa de resposta completa. • Qualidade de vida. • Quaisquer eventos adversos. 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.
Não há alteração em relação ao PICO da UAT 179.	
EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
A busca identificou 867 referências únicas, das quais 6 publicações, referentes a dois estudos, foram incluídas na revisão sistemática: o ensaio clínico randomizado de fase III CABINET (NCT03375320) e o estudo de braço único de fase II NCT01466036, ambos em pacientes adultos com tumores neuroendócrinos localmente avançados ou metastáticos previamente tratados. Os estudos apresentaram baixo risco de viés e alta qualidade metodológica. No estudo CABINET, o cabozantinibe aumentou significativamente a sobrevida livre de progressão (SLP) em comparação ao placebo, tanto em tumores pancreáticos (13,8 vs. 4,4 meses; HR 0,23; $p < 0,001$) quanto extrapancreáticos (8,4 vs. 3,9 meses; HR 0,38; $p < 0,001$). Os resultados do estudo NCT01466036 foram consistentes, com SLP mediana de 21,8 meses para tumores pancreáticos e 31,4 meses para extrapancreáticos. Para sobrevida global	As evidências clínicas são oriundas de um ECR (CABINET), 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. Pelos resultados do ECR CABINET observou-se que o tratamento com cabozantinibe, <u>no período de acompanhamento de até 60 meses</u>, nos pacientes com tumores extrapancreáticos: A estimativa pontual indicou uma redução de 14% no risco de morte no grupo cabozantinibe em comparação ao placebo, com um intervalo de confiança compatível com redução de 44% a aumento de 31% (HR 0,86; IC 95% 0,56 a 1,31). A mediana de sobrevida foi de 21,9 (IC 95% 18,8 a 30,4) meses no grupo cabozantinibe e de 19,7 (IC 95% 14,2 a

(SG), observou-se tendência favorável ao cabozantinibe, porém sem significância estatística; a interpretação é limitada pela imaturidade dos dados, pelo caráter indolente da doença e pelo crossover do grupo placebo para cabozantinibe. As respostas tumorais também favoreceram o cabozantinibe no estudo CABINET, com respostas parciais de 19% e 5% nos tumores pancreáticos e extrapancreáticos, respectivamente, versus 0% com placebo. No estudo NCT01466036, a resposta parcial foi de 15% em ambos os grupos, com elevada proporção de doença estável. Quanto à segurança, não foram identificados novos eventos que alterassem o perfil já conhecido do cabozantinibe. Entretanto, eventos adversos de grau ≥ 3 foram mais frequentes com cabozantinibe do que com placebo (65% vs. 23% nos tumores pancreáticos e 62% vs. 27% nos extrapancreáticos). Os eventos mais frequentes foram hipertensão, fadiga e diarreia. A descontinuação por eventos adversos ocorreu em 23% dos pacientes tratados com cabozantinibe, versus 9% com placebo. A certeza da evidência foi alta para todos os desfechos, exceto SG, classificada como baixa devido à imprecisão. De modo geral, as evidências sustentam benefício do cabozantinibe principalmente na SLP, com perfil de segurança consistente com o já conhecido	30,0) meses no grupo placebo. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão das estimativas. • 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 mediana de sobrevida livre de progressão foi de 8,4 (IC 95% 7,6 a 12,7) meses no grupo cabozantinibe e de 3,9 (IC 95% 3,0 a 5,7) meses no grupo placebo. A certeza da evidência foi classificada como moderada devido às limitações metodológicas. • 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 graves limitações metodológicas.
--	--

para o medicamento. A interpretação da SG deve ser cautelosa devido à natureza indolente dos tumores neuroendócrinos, ao crossover e à interrupção precoce do CABINET após demonstração de superioridade na SLP. [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_PTC - Revisão Sistemática, página 7-9]	• 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 baixa devido às limitações metodológicas. • 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 baixa devido às limitações metodológicas. Nos pacientes com tumores pancreáticos, <u>no período de acompanhamento de até 60 meses</u>: • 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 mediana de sobrevida foi de 40,0 (31,3-NE) meses no grupo cabozantinibe e de 31,1 (23,4-NE) meses no grupo placebo. A certeza da evidência
---	---

	foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão das estimativas. • 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 mediana de sobrevida livre de progressão foi de 13,8 (IC 95% 9,2 a 18,5) meses no grupo cabozantinibe e de 4,4 (IC 95% 3,0 a 5,9) meses no grupo placebo. A certeza da evidência foi classificada como moderada devido às limitações metodológicas. • 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 graves limitações metodológicas. • 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 baixa devido às limitações metodológicas. • 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 baixa devido às limitações metodológicas. • O desfecho da taxa de resposta completa não foi avaliado. Para o desfecho da qualidade de vida, os dados disponibilizados no estudo CABINET 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. Os PARECERISTAS avaliaram a certeza da evidência proveniente do ECR incluído. A certeza
--	---

	da evidência foi avaliada como moderada para o desfecho de sobrevida livre de progressão, baixa para os desfechos de segurança e como muito baixa para os desfechos de sobrevida global, qualidade de vida, em ambos os tipos de tumores.
Tanto os PARECERISTAS quanto o PROPONENTE incluíram novas referências do mesmo estudo, o ECR CABINET. As referências são referentes a análises de subgrupos que não alteram as análises realizadas na UAT 179. Os estudos são Trikalinos, 2026 ^{16j} , que fez uma análise de subgrupo por estado funcional hormonal e Wolin, 2025 ¹⁶ⁱ , que analisou o subgrupo de tumores neuroendócrinos de pulmão e timo.	
AVALIAÇÃO ECONÔMICA	
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), taxa de desconto anual de 5% e análise por múltiplas indicações.	
Cabozantinibe apresentou custo total de R\$ 578.613,56, e efetividade de 1,832 AVAQ e 2,882 AV, em comparação com cuidados usuais que apresentam custo de R\$ 213.078,40 com 1,183 AVAQ e 1,925 AV. Segundo a análise do PROPONENTE, o uso de cabozantinibe, em comparação aos cuidados usuais, proporciona um ganho incremental de 0,649 AVAQs, e 0,956 AVGs associado a um custo incremental de R\$ 365.535,16. Isso resultou em uma RCEI de R\$ 563.398,29/AVAQ e de R\$ 382.167,44/AVG.	
A principal atualização em relação à UAT 179 foi a análise conforme a metodologia de múltiplas indicações que transforma o desconto concedido nas indicações já incorporadas em uma redução adicional do custo atribuído ao tratamento dos pacientes com tumores neuroendócrinos. Quando considerada essa metodologia, a RCEI encontrada é R\$ 310.298,43/AVAQ e R\$ 210.483,34/AVG.	
Embora a avaliação econômica tenha demonstrado maior eficácia do cabozantinibe, as limitações metodológicas observadas comprometem a robustez dos resultados e restringem a generalização	

das conclusões. A principal limitação é o uso de dados confidenciais para ajuste da análise por múltiplas indicações.

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\$ 102.874.821 (média anual de R\$ 44.939.489) no período de cinco anos em comparação com cuidado usual, considerando uma difusão do cabozantinibe de 40% a 80% e média de população elegível de aproximadamente 221 pacientes por ano. No cenário de múltiplas indicações, o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 20.574.964 (média anual de R\$ 8.987.898) 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. O impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do cabozantinibe na perspectiva da saúde suplementar, foi de R\$ 266.423.453,11 (média anual R\$ 53.284.690,62) em comparação ao cenário atual. Essa estimativa considerou uma taxa de difusão do cabozantinibe de 70% a 90% uma média de 129 pacientes elegíveis por ano no período de cinco anos. No cenário de múltiplas indicações, o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 258.049.667,69 (média anual de R\$ 51.609.933,54) no período de cinco anos.

EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL

<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
“A avaliação da agência canadense CDA-AMC de cabozantinibe para tumores neuroendócrinos pancreáticos e extrapancreáticos localmente avançados ou metastáticos	A tecnologia foi recomendada pelo Canada’s Drug Agency (CDA-AMC) para o tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos ou extrapancreáticos metastáticos conforme o grau do tumor, comprovação de progressão da doença ou efeitos colaterais inaceitáveis após

concluiu pela incorporação da tecnologia, com reembolso condicionado. Os critérios para reembolso incluem grau tumoral de 1 a 3, comprovação histológica evidência de progressão de doença ou efeito adverso não tolerável após primeira linha de tratamento, além de SSA, e bom status performance. As agências da Austrália, PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), e da Bélgica, KCE (Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé) recomendaram a incorporação do cabozantinibe pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos ou extrapancreáticos bem diferenciados irrissecáveis ou metastáticos, que apresentaram progressão após terapia sistêmica prévia.” [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_PTC - Revisão Sistemática, página 91]	pelo menos uma terapia anterior e status de desempenho do paciente. O Scottish Medicines Consortium (SMC), na Escócia, recomenda o cabozantinibe no contexto de um acordo aprovado de Esquema de Acesso do Paciente (PAS) do NHSScotland. A Pharmaceutical Scheme (PBS), na Austrália, recomenda o cabozantinibe no tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos extra-pancreáticos bem diferenciados ou pancreáticos irrissecáveis ou metastáticos, que progrediram após pelo menos uma terapia sistêmica prévia, exceto um análogo de somatostatina. O cabozantinibe está atualmente em análise pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Até o momento, não foi identificada submissão à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) no Brasil, ou à Zorginstituut Nederland (ZIN), na Holanda. Não foi possível acessar os sites da Haute Autorité de Santé (HAS), na França, e da Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE), na Bélgica.
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>

A eficácia e a segurança do cabozantinibe foram avaliadas principalmente no estudo CABINET, que incluiu pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados. Foram incluídos pacientes que já haviam progredido após terapias prévias. Cabozantinibe demonstrou benefício clínico significativo em comparação ao placebo, com aumento relevante na SLP em ambos os grupos. Entre os pacientes com tumores pancreáticos, a mediana da SLP foi de 13,8 meses no grupo tratado com cabozantinibe, em comparação a 4,4 meses no grupo placebo, representando uma redução de 77% no risco de progressão ou óbito. No grupo com tumores extrapancreáticos, a mediana foi de 8,4 meses no grupo cabozantinibe e 3,9 meses no grupo placebo, correspondendo a uma redução de 62% no risco de progressão ou óbito. Além disso, foram observadas taxas de resposta tumoral superiores com o uso de cabozantinibe. Em pacientes com tumores pancreáticos, 19% apresentaram resposta parcial ao tratamento, em contraste com 0% no grupo placebo. Nessa população, as taxas de doença estável e progressão foram de 61% (vs. 55%) e 8% (vs. 39%). Dentre os pacientes com tumores extrapancreáticos, a taxa de resposta parcial foi de 5% no grupo cabozantinibe e novamente de 0% no grupo placebo. Nessa população, as taxas de doença estável e de progressão foram de 65% (vs. 54%) e 11% (vs. 35%). Adicionalmente, análises de	Foi avaliada a incorporação de cabozantinibe para 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. Estão incorporados ao Rol da ANS, para a indicação: everolimus, maleato de sunitinibe, somatostatina, lutécio (octreotato tetraxetana [177 Lu]) e/ou quimioterapia. Em pacientes previamente tratados com duas ou mais terapias, pode já ter ocorrido tratamento com todos os comparadores ativos disponíveis. As evidências são oriundas de um ECR (CABINET) que comparou o cabozantinibe ao placebo em pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos e pancreáticos. A certeza da evidência variou de moderada a muito baixa. <u>Sobrevida global cabozantinibe versus placebo:</u> • O efeito do cabozantinibe na sobrevida global é incerto (epNET: HR 0,86; IC 95% 0,56 a 1,31 - mediana de sobrevida de 21,9 (IC 95% 18,8 a 30,4) meses no grupo cabozantinibe e de 19,7 (IC 95% 14,2 a 30,0) meses no grupo placebo/ pNET: HR 0,95; IC 95% 0,45 a 2,00 - mediana de sobrevida de 40,0 (31,3-NE) meses no grupo cabozantinibe e de 31,1 (23,4-NE) meses no grupo placebo). <u>Sobrevida livre de progressão cabozantinibe versus placebo:</u>
--	---

subgrupo do estudo CABINET reforçaram a eficácia do tratamento com cabozantinibe na sobrevida livre de progressão, demonstrando que o uso de cabozantinibe reduz o risco de progressão ou óbito ao longo do tempo independentemente da região tumoral e status funcional do tumor. (...) O perfil de segurança observado no estudo CABINET foi compatível com o já estabelecido para o cabozantinibe, com eventos adversos manejáveis na prática clínica e uma baixa taxa de descontinuação do tratamento por eventos adversos, acompanhada de manutenção da qualidade de vida dos pacientes tratados. Esses achados indicam que cabozantinibe é, de modo geral, bem tolerado – além de permitir ajuste progressivo de dose conforme tolerância –, mesmo em uma população previamente tratada, e que seus efeitos adversos não resultaram em deterioração significativa da qualidade de vida — um contraste importante em relação a terapias já disponíveis para tumores neuroendócrinos, como a quimioterapia ou outras terapias alvo.” [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_PTC - Revisão Sistemática, páginas 93-95]	• A evidência sugere que o cabozantinibe provavelmente reduz o risco de progressão da doença quando comparado ao placebo (epNET: HR 0,38; IC 95% 0,25 a 0,59 - mediana de sobrevida livre de progressão de 8,4 (IC 95% 7,6 a 12,7) meses no grupo cabozantinibe e de 3,9 (IC 95% 3,0 a 5,7) meses no grupo placebo/ pNET: HR 0,23; IC 95% 0,12 a 0,42 - mediana de sobrevida livre de progressão de 13,8 (IC 95% 9,2 a 18,5) meses no grupo cabozantinibe e de 4,4 (IC 95% 3,0 a 5,9) meses no grupo placebo). <u>Qualidade de vida cabozantinibe versus placebo:</u> • 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. <u>Eventos adversos graves cabozantinibe versus placebo:</u> • O cabozantinibe pode aumentar o risco de eventos adversos graves quando comparado ao placebo. (epNET: RR 2,31;
--	--

	IC 95% 1,52 a 3,51/ pNET: RR 2,88; IC 95% 1,47 a 5,67). <u>Quaisquer eventos adversos cabozantinibe versus placebo:</u> • O cabozantinibe pode aumentar o risco de quaisquer eventos adversos quando comparado ao placebo (epNET: RR 1,20; IC 95% 1,07 a 1,34/ pNET: RR 1,17; IC 95% 1,00 a 1,37). 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. A magnitude e direção do efeito do desfecho da sobrevida livre de progressão foram compatíveis com diferença estatisticamente significativa e certeza da evidência moderada. Portanto, é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. Para os desfechos de segurança, a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito observada. Para os desfechos de sobrevida global e qualidade de vida, as estimativas numéricas são limitadas e futuros estudos podem mudá-las substancialmente.
--	--

	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), taxa de desconto anual de 5% e análise por múltiplas indicações. Segundo a análise do PROPONENTE, o uso de cabozantinibe, em comparação aos cuidados usuais, proporciona um ganho incremental de 0,649 AVAQs, e 0,956 AVGs associado a um custo incremental de R\$ 365.535,16. Isso resultou em uma RCEI de R\$ 563.398,29//AVAQ e de R\$ 382.167,44/AVG. A principal atualização em relação à UAT 179 foi a análise conforme a metodologia de múltiplas indicações que transforma o desconto concedido nas indicações já incorporadas em uma redução adicional do custo atribuído ao tratamento dos pacientes com tumores neuroendócrinos. Quando considerada essa metodologia, a RCEI encontrada é R\$ 310.298,43/AVAQ e R\$ 210.483,34/AVG. Embora a avaliação econômica tenha demonstrado maior eficácia do cabozantinibe, as limitações metodológicas observadas comprometem a robustez dos resultados e restringem a generalização das conclusões. A principal limitação é o uso de dados confidenciais para ajuste da análise por múltiplas indicações.
--	---

	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. O impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do cabozantinibe na perspectiva da saúde suplementar, foi de R\$ 266.423.453,11 (média anual R\$ 53.284.690,62) em comparação ao cenário atual. Essa estimativa considerou uma taxa de difusão do cabozantinibe de 70% a 90% uma média de 129 pacientes elegíveis por ano no período de cinco anos. No cenário de múltiplas indicações, o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 258.049.667,69 (média anual de R\$ 51.609.933,54) no período de cinco anos.
--	---

Quadro 3. Participação social e recomendações preliminar e final

REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO PRELIMINAR
Reunião Técnica nº 55, em 23/09/2026. Gravação: https://www.youtube.com/watch?v=9s2EtrxUots
RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA ANS
Recomendação preliminar desfavorável, aprovada na 12ª Reunião Extraordinária da Diretoria Colegiada, em 02/10/2026. Gravação: https://www.youtube.com/live/sBY5ilv9OjQ
CONSULTA PÚBLICA
Consulta Pública nº 178, aberta no período de 7 a 26/10/2026. Página: https://componentes-portal.ans.gov.br/link/ConsultaPublica/178
AUDIÊNCIA PÚBLICA
Audiência Pública nº 70, em 16/10/2026, das 9h30 às 12h30. Página: A informar.
REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO FINAL
A informar, após a respectiva reunião técnica da COSAÚDE.
RECOMENDAÇÃO FINAL DA ANS
A informar, após a respectiva reunião da DICOL.

5. 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. Também pode ocorrer mais efeitos colaterais graves e não graves.

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) e na qualidade de vida. A incerteza acontece, pois, o estudo apresentou limitações que podem ter alterado seus resultados de forma significativa.

O estudo econômico apresentado indica que, em média, o uso do cabozantinibe poderia proporcionar um ganho adicional de anos totais ou ajustados pela qualidade quando comparado aos cuidados usuais. Esse benefício adicional seria acompanhado de aumento de custos de 382 mil a 563 mil reais por ano de vida ganho, ou por ano de vida ajustado pela qualidade, respectivamente. Esse valor considerou um desconto de 7,5% no preço do cabozantinibe de 60 mg e de 1,5% no preço

para 40 mg. Contudo, os parâmetros e métodos utilizados pelo proponente para chegar a esses resultados apresentam incertezas relevantes, o que reduz a confiança nesses dados.

Este relatório recalculou as estimativas de gasto caso o cabozantinibe seja incorporado na saúde suplementar: o gasto seria aumentado em torno R\$ 266 milhões ao longo de cinco anos, em média R\$ 53 milhões por ano. Esse valor considera que das 129 pessoas que seriam elegíveis para o tratamento, em média a cada ano, entre 70% e 90% dos pacientes passariam a realmente usar o medicamento. Considerando o desconto proposto (7,5% para a caixa de 60 mg e 1,5% para a de 40 mg) para as demais indicações do cabozantinibe (tumores de rim e tireoide), o gasto adicional reduziria para aproximadamente R\$ 258 milhões ao longo de cinco anos, em média de R\$ 51,6 milhões por ano.

6. CONDIÇÃO CLÍNICA

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.³⁰

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) categoriza os tumores neuroendócrinos em graus (G1 – baixo grau, G2 – grau intermediário ou G3 – alto grau) de acordo com índices de proliferação indicados pelo número de mitoses e detecção de Ki-67. Quanto maior o grau, maior a tendência de o tumor evoluir de forma agressiva.²⁵

Os tumores neuroendócrinos também podem ser classificados em funcionais e não funcionais, de acordo com sua capacidade de produzir hormônios biologicamente ativos. Tumores funcionais secretam hormônios em quantidade suficiente para causar manifestações clínicas específicas, o que pode levar ao diagnóstico mais precoce, pois impactam a qualidade de vida do paciente. Já os tumores não funcionais não produzem hormônios clinicamente relevantes e, por isso, costumam ser

identificados apenas quando atingem maior tamanho ou provocam sintomas relacionados ao crescimento tumoral. Essa distinção é importante para o diagnóstico, o acompanhamento e a definição da conduta terapêutica.

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000367_PTC - Revisão Sistemática, página 32-34]

6.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

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).³¹⁻³⁴ 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.³⁵ 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.³⁴

Já os locais mais frequentes de metástase dos tumores neuroendócrinos são o fígado, os linfonodos regionais, os ossos e os pulmões. O fígado representa o principal sítio metastático, afetando aproximadamente 58% dos casos diagnosticados. Em seguida, destacam-se as metástases para os linfonodos, identificadas em cerca de 23% dos pacientes, e para os ossos, com incidência próxima a 13%. Os pulmões são atingidos com menor frequência por metástases, correspondendo a cerca de 3%. Outros locais de metástase também podem ocorrer, embora sejam relativamente raros.³²

Tumores neuroendócrinos são raros, e estimativas globais de incidência variam de 2,5 a 8,35 casos por 100.000 habitantes por ano.³¹ 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.³⁹ No Brasil, a incidência exata dos tumores neuroendócrinos ainda não é amplamente documentada devido à ausência de registros nacionais específicos para esses tumores, mas os dados publicados indicam a raridade da condição. Na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, foram identificados 250 pacientes em um período de 10 anos, entre 2004 e 2014.⁴⁰ O maior levantamento nacional sobre tumores neuroendócrinos brasileiro considerou dados do Registro Hospitalar do Câncer (RHC), entre os anos de 2000 e 2019.²⁴ 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).²⁴

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000367_PTC - Revisão Sistemática, página 32-33]

6.2. TRATAMENTO RECOMENDADO

Para pacientes em estágio avançado ao diagnóstico e, portanto, irresssecáveis 46, estão indicadas terapias medicamentosas, como análogos de somatostatina (somatostatin analogues, SSA), terapia de radionuclídeos receptores peptídicos (peptide receptor radionuclide therapy [PRRT], como lutécio [177 Lu]), terapias alvo, quimioterapia e imunoterapia, as quais objetivam o controle de sintomas e da progressão tumoral.^{43,47}

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 (para o tratamento de tumores neuroendócrinos localizados no pâncreas, estômago, intestino ou pulmão) e o sunitinibe (para o tratamento de tumores neuroendócrinos localizados no pâncreas). Quimioterapias citotóxicas não possuem indicação em bula para tumores neuroendócrinos, o que pode acarretar heterogeneidade no seu uso e reembolso na saúde suplementar. As quimioterapias citotóxicas apresentam baixa eficácia (considerando o lento crescimento tumoral) e tolerabilidade, levando a sua rápida descontinuação, além de serem tratamentos *offlabel*.

Nas diretrizes da NCCN (National Comprehensive Cancer Network), publicadas em 2025, o cabozantinibe é recomendado em cenários de progressão tumoral clínica após tratamento prévio com terapias padrão, como SSA, quimioterapia, everolimo, sunitinibe ou terapia com radionuclídeos ligados a peptídeos.⁶ Seu uso é recomendado para tratamento locorregional ou metastático de tumores pancreáticos e do trato gastrointestinal, e de pulmão ou timo.

Entre as recomendações da ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society), a maioria se baseia no uso sequencial de SSA, 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.^{8,9} Especificamente para tumores do intestino delgado, a diretriz apresenta o cabozantinibe como opção para pacientes que já esgotaram as opções terapêuticas.

Para tumores localizados em pulmão e timo, a diretriz recentemente atualizada recomenda o uso do cabozantinibe para tratamento de tumores neuroendócrinos extra pancreáticos após progressão, ou intolerância, de ao menos uma terapia sistêmica prévia diferente de somatostatina (Figura 6). Em casos de pacientes com comorbidades com risco aumentado de toxicidade relacionada ao everolimo – medicação a priori recomendada como primeira linha –, prevê-se o uso do cabozantinibe como tratamento inicial.⁷

As diretrizes de tratamento da SBOC para tumores neuroendócrinos bem diferenciados, publicadas em 2026, recomendam o cabozantinibe para tumores neuroendócrinos pancreáticos, gastrointestinais e pulmonares. Para tumores neuroendócrinos pancreáticos bem diferenciados, a Diretriz recomenda o uso de cabozantinibe com base no estudo CABINET, citando que “houve benefício significativo em SLP, consolidando cabozantinibe como opção terapêutica após a progressão às terapias padrão”, posicionando o cabozantinibe como alternativa de tratamento após uso das demais terapias-alvo.^{4,22} Na Diretriz de tumores neuroendócrinos do trato gastrointestinal bem diferenciados, destaca-se que no estudo CABINET o cabozantinibe demonstrou benefício em pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos e extrapancreáticos, incluindo tumores gastrointestinais.^{5,22} O cabozantinibe foi posicionado no fluxo de tratamento para pacientes previamente tratados.

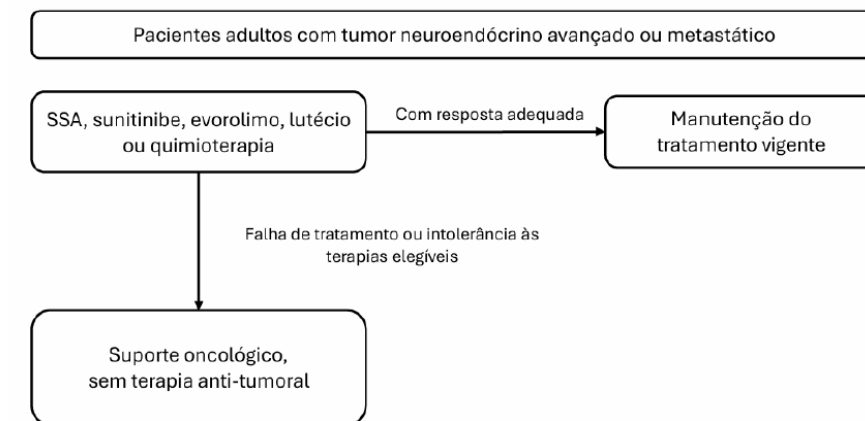
De acordo com a Diretriz de tumores neuroendócrinos pulmonares, os inibidores de tirosina quinase do VEGF podem ser utilizados em pacientes previamente tratados com terapias sistêmicas, incluindo análogos da somatostatina e/ou everolimo.³ O cabozantinibe foi recomendado como uma opção terapêutica em linhas subsequentes de tratamento para tumores neuroendócrinos pulmonares bem diferenciados, metastáticos ou irresssecáveis.³

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000367_PTC - Revisão Sistemática, página 36-46]

7. TECNOLOGIA

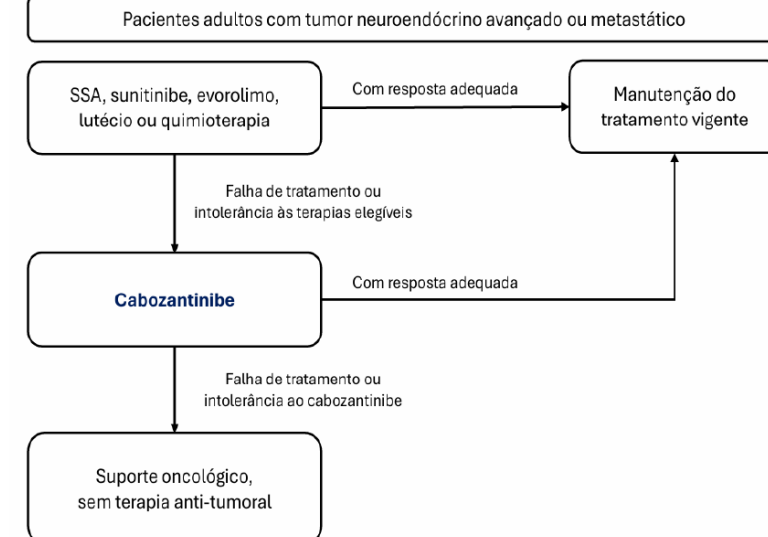
7.1. FLUXOGRAMA DA LINHA DE CUIDADO

Figura 10: Fluxo terapêutico atual.



[Imagem transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000367_Fluxogramas da linha de cuidado - manejo clínico da doença - condição de saúde]

Figura 11: Fluxo terapêutico considerando a incorporação de cabozantinibe.



[Imagem transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000367_Fluxogramas da linha de cuidado - manejo clínico da doença - condição de saúde]

7.2. DESCRIÇÃO

O cabozantinibe é uma pequena molécula, inibidor de múltiplos receptores de tirosinaquinase, incluindo os receptores do fator de crescimento endotelial vascular (vascular endothelial growth factor, VEGF), receptores da família TAM (Tyro3, Axl, Mer) e fator de crescimento de hepatócitos (hepatocyte growth factor, HGF), frequentemente superexpressos em células tumorais.⁶⁵

Na terapia com cabozantinibe, os sinais indutores e compensatórios de estímulo ao crescimento e à disseminação tumoral são inibidos, controlando o crescimento tumoral. Sua ação sobre diferentes receptores é determinante para superação de resistência a outros tratamentos antiangiogênicos, como com o sunitinibe, aprovado para tumores neuroendócrinos pancreáticos.⁴⁹

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000367_PTC - Revisão Sistemática, página 51]

7.3. FICHA TÉCNICA

Quadro 5. Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	Tipo	MEDICAMENTO
2	Princípio ativo	Levomalato de cabozantinibe. [Fonte: Registro Anvisa , https://www.gov.br/anvisa/pt-br]
3	Nome comercial	CABOMETYX®. [Fonte: Registro Anvisa]
4	Fabricante	Patheon Inc. [Fonte: Registro Anvisa]
5	Detentor do registro	Beaufour Ipsen Farmacêutica LTDA. [Fonte: Registro Anvisa]
6	Apresentação	Comprimidos revestidos nas concentrações de 20 mg, 40 mg e 60 mg. Embalagem com 30 comprimidos revestidos.

		[Fonte: Informada pelo proponente e conferida com o Registro Anvisa e tabela CMED, https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos]
7	Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de pacientes adultos com tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNEp) ou tumores neuroendócrinos extra-pancreáticos (TNEep) bem diferenciados/não ressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados. [Transcrição da indicação que consta em bula]
8	Indicação proposta pelo proponente	Pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias. [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000367_Formulário de medicamentos, página 1] A bula não apresenta a especificação de que os tumores neuroendócrinos são pancreáticos ou extra-pancreáticos, assim como não define a quantidade de tratamentos anteriores recebida pelo paciente. Portanto, a população da proposta trata-se de população mais restrita do que aquela indicada na bula.
9	Posologia e forma de 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 [Fonte: bula]

10	Patente/ registro na ANVISA	Registro na Anvisa: 169770004 Patentes: • WO 2005/030140 - sem validade no Brasil • BR 11 2013 000980-2 - concedida e vigente até 18/07/2031
11	Requisitos obrigatórios	Não foram identificados requisitos obrigatórios [Fonte: bula]
12	Contraindicações	CABOMETYX® não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência renal grave, já que a segurança e a eficácia não foram estabelecidas nesta população. A segurança e a eficácia de CABOMETYX® em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos ainda não foram estabelecidas. [Fonte: bula]
13	Precauções	Pacientes com diarreia persistente ou recorrente, ou doença inflamatória intestinal (p. ex., doença de Crohn, colite ulcerativa, peritonite, diverticulite ou apendicite), infiltração tumoral primária ou metastática na traqueia, brônquios, ou trato GI ou complicações de cirurgia prévia ou radioterapia (particularmente quando associada à cicatrização retardada ou incompleta) devem ser cuidadosamente avaliados antes de iniciar a terapia e, subsequentemente, devem ser cuidadosamente acompanhados quanto a sintomas de perfurações e fístulas, incluindo abscessos e sepse. Foram observados eventos de tromboembolismo venoso, incluindo embolia pulmonar, e eventos de tromboembolismo arterial durante o

	tratamento. CABOMETYX® deve ser utilizado com precaução em pacientes em risco para ou com histórico destes eventos. O tratamento deve ser interrompido em pacientes que desenvolvam um infarto agudo do miocárdio ou qualquer outra complicação tromboembólica arterial clinicamente significativa. Eventos de tromboembolismo fatais ocorreram em pacientes tratados com cabozantinibe. Pode ser observada hemorragia grave com o tratamento de CABOMETYX®. Pacientes com histórico de hemorragia grave antes do início do tratamento devem ser cuidadosamente avaliados antes de iniciar a terapia. CABOMETYX® não deve ser administrado em pacientes que tenham ou estejam em risco de hemorragia grave. Hemorragias fatais ocorreram em pacientes tratados com cabozantinibe. Foram observadas complicações de feridas com o tratamento com CABOMETYX®. 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.
--	---

		Foi observada hipertensão arterial, incluindo crise hipertensiva, com CABOMETYX®. A pressão arterial deve estar bem controlada antes de iniciar o cabozantinibe. O cabozantinibe é eliminado principalmente por via hepática. Recomenda-se uma monitorização clínica mais rigorosa em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Uma maior proporção relativa de pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) desenvolveu encefalopatia hepática com o tratamento com cabozantinibe. O CABOMETYX® não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) uma vez que o cabozantinibe não foi estudado nesta população e a exposição poderá estar aumentada nestes pacientes. Advertências relacionadas aos excipientes Cada comprimido de 20 mg, 40 mg e 60 mg contém, respectivamente, 15,54 mg, 31,07 mg e 46,61 mg de lactose. 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. [Fonte: bula]
14	Eventos adversos	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 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. [Fonte: bula]
--	--	--

Comentários gerais sobre a ficha técnica
A única alteração entre as bulas da UAT 179 (07/07/2025) e da UAT 213 (16/03/2026) é a inclusão de insuficiência cardíaca como um evento adverso incomum.

8. 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
Sem comentários adicionais

8.1. 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)	Os desfechos primários foram: - Eficácia: sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta objetiva - Segurança: eventos adversos graves, descontinuação devido a eventos adversos Outros desfechos de relevância clínica (como duração da resposta, qualidade de vida, eventos adversos, entre outros) apresentados pelos estudos incluídos também foram descritos.	Primários: - Sobrevida global (SG). - Sobrevida livre de progressão (SLP). - Eventos adversos graves. Secundários: - 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	
• Para os desfechos de eficácia, os PARECERISTAS consideraram apenas a taxa de resposta tumoral completa devido à relevância clínica enquanto indicador de resposta tumoral em comparação à taxa de resposta objetiva. Ademais, a taxa de resposta objetiva é baseada num critério de resposta definido em cada estudo de forma individual, o que reduz a consistência da avaliação entre diferentes estudos. • Para os desfechos de segurança, os PARECERISTAS consideraram eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos, separados devido à relevância clínica de cada tipo de evento. A descontinuação devido a eventos adversos não foi considerada. • 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 priorizaram ensaios clínicos randomizados e controlados. Na ausência destes, seriam considerados ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivas e retrospectivas, estudos caso-controle e estudos de braço único.	

8.2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 7.1, 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.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000367_PTC - Revisão Sistemática, página 54]	P (população): pacientes adultos com tumores neuroendócrinos (TNE) pancreáticos (pNET) ou extrapancreáticos (epNET) bem diferenciados, não ressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias. I (intervenção): cabozantinibe administrado como monoterapia. C (comparadores): placebo ou comparadores ativos disponíveis no rol (everolimus, maleato de sunitinibe, somatostatina, lutécio (octreotato tetraxetana [177 Lu]) e/ou quimioterapia). O (desfecho): Primários: • Sobrevida global (SG). • Sobrevida livre de progressão (SLP). • Eventos adversos graves. Secundários: • Taxa de resposta completa. • Qualidade de vida. • Quaisquer eventos adversos. 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.
Exclusão (PICOS)	Não informado	Não foram considerados critérios de exclusão, a não ser aqueles diametralmente opostos aos critérios de inclusão.

Outros critérios	“Não foram realizadas restrições relacionadas à data, idioma ou ao tipo de publicação (texto completo ou resumo de congresso).” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000367_PTC - Revisão Sistemática, página 54]	Idem
-------------------------	---	------

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade
• O PROPONENTE considerou os ECR, os estudos de braço único e as revisões sistemáticas. • Os PARECERISTAS priorizaram ensaios clínicos randomizados e controlados. Na ausência desses, seriam considerados, sequencialmente: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivas e retrospectivas, estudos caso-controle e estudos de braço único. • 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).

8.3. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

Quadro 8. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e dos pareceristas)

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE	Proponente	80 resultados [23/04/2026]
	#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	211 resultados [10/08/2026]
	#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, 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) #3 #1 AND #2	
	EMBASE	
	Proponente	688 resultados [23/04/2026]
	#1: 'cabozantinib'/exp OR 'cabozantinib' OR 'xl 184' OR 'xl184' OR 'bms 907351' OR 'bms907351' OR 'cabometyx' #2: 'neuroendocrine tumor'/exp OR 'neuroendocrine tumor' #3: #1 AND #2	
	Pareceristas	288 resultados [10/08/2026]
	#1 'cabozantinib'/exp OR '1 n [4 (6, 7 dimethoxy 4 quinoliny] oxyphenyl] 1 n` (4 fluorophenyl) 1, 1 cyclopropanedicarboxamide' OR '1 n [4 (6, 7 dimethoxy 4 quinolyl) oxyphenyl] 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] 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' #2 'neuroendocrine tumor'/exp OR 'nen (neuroendocrine neoplasm)' OR 'nens (neuroendocrine neoplasm)' OR 'neuro-endocrine 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' #3 #1 AND #2 #4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	
Cochrane Library	Proponente #1: cabozantinib [Supplementary Concept] OR cabozantinib OR "XL 184" OR "XL-184" OR "XL184" OR "BMS 907351" OR "BMS907351" OR "Cabometyx" #2: Neuroendocrine Tumor [MeSH] OR "Neuroendocrine Tumor" 55 #3: #1 AND #2	30 resultados [23/04/2026]
	Pareceristas #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)	38 resultados [10/08/2026]

	#4 #2 OR #3 #5 #1 AND #4 in trials	
LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde)	Proponente	45 resultados [23/04/2026]
	cabozantinib OR Cabometyx	
	Pareceristas (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-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:("BRISA" OR "LILACS" OR "WPRIM") AND instance:"regional"	3 resultados [10/08/2026]

Quadro 9. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e dos pareceristas)

Fonte	Proponente	Pareceristas
ClinicalTrials.gov	“foi realizada busca na plataforma de registros ClinicalTrials.gov (...) com o objetivo de identificar estudos em andamento ou estudos concluídos para os quais não foram identificadas publicações por meio de outras fontes de informação.” “NCT07314164 se refere a estudo observacional prospectivo com pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos ou extra pancreáticos bem diferenciados avançados, com progressão de	40 resultados [10/08/2026] Condition/disease: "Neuroendocrine Tumors" OR (Neuroendocrine Tumor) OR (Tumor, Neuroendocrine) OR (Tumors, Neuroendocrine) OR (Neuroendocrine Tumors) OR (neuroendocrine tumour) OR (neuroendocrine tumours)

	doença após ao menos uma linha de terapia sistêmica, tratados com cabozantinibe. No momento da busca, o estudo encontrava-se em fase de recrutamento e com previsão de conclusão em 2028.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000367_PTC - Revisão Sistemática, página 54,58]	Intervention: "cabozantinib" OR "XL 184" OR "XL-184" OR "BMS 907351" OR "BMS-907351" OR "BMS907351" OR "Cometriq" OR "Cabometyx"
WHO/ICTRP	Não realizada.	14 resultados [10/08/2026] Condition/disease: "Neuroendocrine Tumors" OR (Neuroendocrine Tumor) OR (Tumor, Neuroendocrine) OR (Tumors, Neuroendocrine) OR (Neuroendocrine Tumors) OR (neuroendocrine tumour) OR (neuroendocrine tumours) Intervention: "cabozantinib" OR "XL 184" OR "XL-184" OR "BMS 907351" OR "BMS-907351" OR "BMS907351" OR "Cometriq" OR "Cabometyx"
Busca manual	“foram revisados os resumos apresentados no congresso da American Society of Clinical Oncology (ASCO) e da European Society for Medical Oncology (ESMO) de 2025, considerando a relevância desses eventos no contexto de terapias oncológicas.” 4 resultados [23/04/2026]	As buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e em websites de agências de ATS 0 resultados [10/08/2026]

	[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000367_PTC - Revisão Sistemática, página 54]	
--	--	--

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca
• O PROPONENTE realizou buscas manuais e buscas por estudos clínicos em andamento. Porém, não apresentou a estratégia de busca e a quantidade de resultados 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 Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions⁵. 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.

8.4. 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	“Após a remoção de duplicatas, realizada com auxílio do	Adequado	Pareceristas usaram a plataforma Rayyan

software EndNote
versão 20, as

referências
identificadas foram
inicialmente avaliadas
por meio da leitura de
títulos e resumos

usando o gerenciador
de referências Rayyan.

os artigos
potencialmente
elegíveis

foram avaliados por
meio da análise de
texto completo,
utilizando tabela de
MS Excel

desenvolvida para a
presente revisão para
registro das decisões”

[Texto transferido do
documento submetido pelo
PROPONENTE –
20262000367_PTC - Revisão
Sistemática, página 55]

**Revisores
envolvidos**

“O processo de
seleção foi

Adequado

Dois revisores de modo
independente

realizado por dois
revisores
independentes”

[Texto transferido do
documento submetido pelo
PROPONENTE –
20262000367_PTC - Revisão
Sistemática, página 55]

Resolução divergências	“discrepâncias resolvidas por consenso ou terceiro revisor.”	Adequado	Terceiro revisor
-----------------------------------	---	----------	------------------

[Texto transferido do
documento submetido pelo
PROPONENTE –
20262000367_PTC - Revisão
Sistemática, página 55]

Extração de dados			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Organização dos dados	“Os estudos incluídos foram descritos narrativamente de forma detalhada, e os principais	Inadequado	Pareceristas usaram a plataforma Google planilhas.

dados de interesse
foram sumarizados em
quadros e tabelas”

[Texto transferido do
documento submetido pelo
PROPONENTE –
20262000367_PTC - Revisão
Sistemática, página 55]

Revisores envolvidos	“As informações foram descritas por um revisor e conferidas por um segundo revisor independente.”	Inadequado	Dois revisores.
---------------------------------	--	------------	-----------------

[Texto transferido do
documento submetido pelo
PROPONENTE –
20262000367_PTC - Revisão
Sistemática, página 55]

Resolução divergências	Não informado	Inadequado	Consenso.
-----------------------------------	---------------	------------	-----------

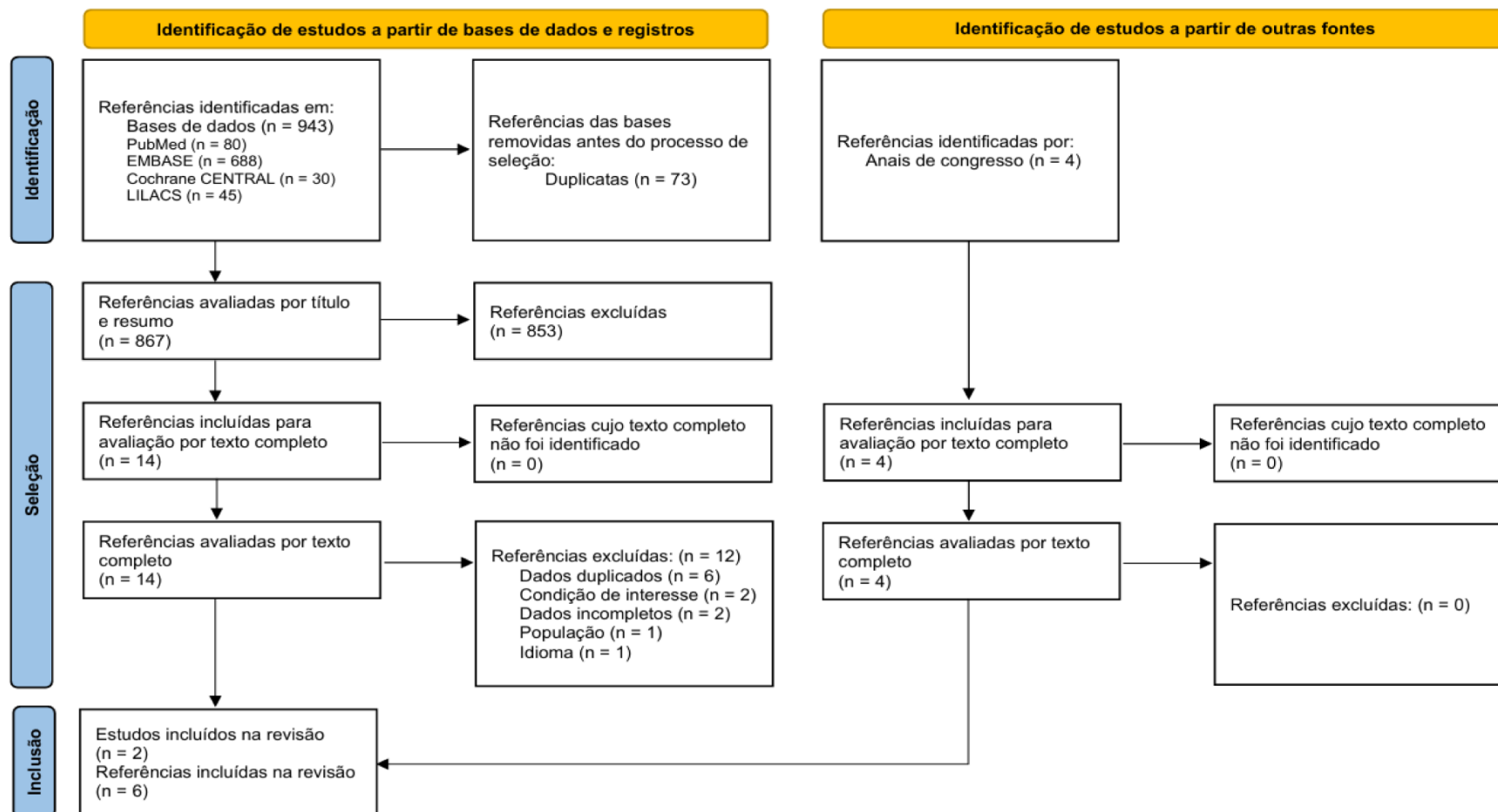
Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados	
O PROPONENTE informou que o processo de extração de dados foi realizado por um revisor e um segundo revisor realizou uma contra-verificação para validar a acurácia. Não foi informado o método para resolução de divergências entre o primeiro e segundo revisor. O	

Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions⁵ 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.

- O PROPONENTE e os PARECERISTAS utilizaram a plataforma Rayyan⁶ para a etapa de seleção, a qual foi realizada por dois revisores. Os revisores envolvidos e os métodos de resolução de divergências foram considerados adequados.
- Os PARECERISTAS utilizaram a plataforma Google planilhas para a extração dos dados. As duas etapas foram realizadas em duplicata e de forma independente, seguindo a recomendação do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions⁵. 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.

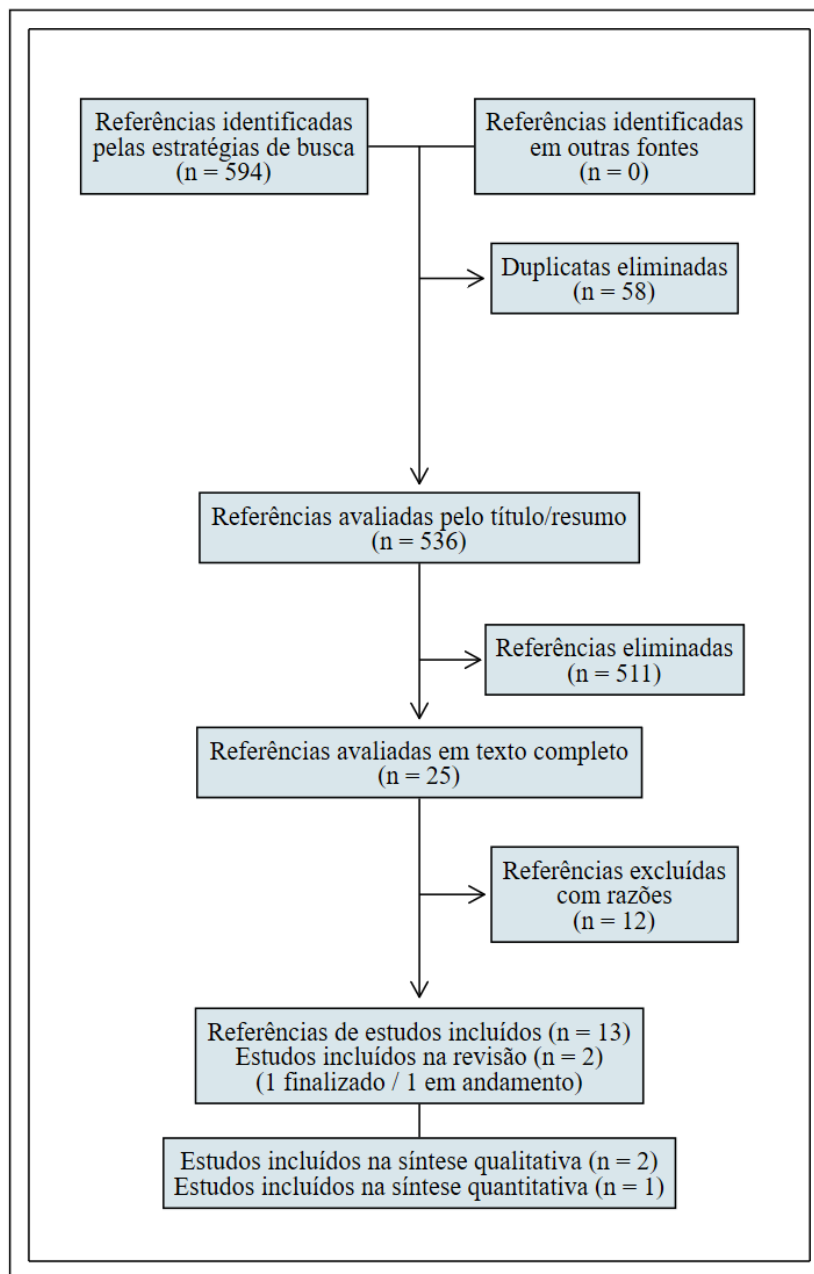
Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

Figura 13: 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 de acurácia, 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
Chan et al., 2017 Phase II trial of cabozantinib in patients with carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors (pNET)	Dados duplicados
Chan et al., 2018 Phase II trial of cabozantinib in patients with carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors	Dados duplicados
Chan et al., 2023 LBA53 Alliance A021602: phase III, double-blinded study of cabozantinib versus placebo for advanced neuroendocrine tumors (NET) after progression on prior therapy (CABINET)	Dados duplicados
Chan et al., 2024 11410 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	Dados duplicados
Faris et al., 2014 A phase II trial of cabozantinib in patients with carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors	Dados incompletos
Jimenez et al., 2024 Cabozantinib in patients with unresectable and progressive metastatic pheochromocytoma or paraganglioma (the Natalie Trial): a single-arm, phase 2 trial	Condição de interesse
Jimenez et al., 2018 A phase 2 study to evaluate the effects of cabozantinib in patients with unresectable metastatic pheochromocytomas and paragangliomas	Dados duplicados
Trikalinos et al., 2021 Cabozantinib in high grade neuroendocrine neoplasms	Dados incompletos
Koenig et al., 2024 Interim analysis of CABONEN: A multicenter phase II trial investigating cabozantinib in patients with advanced, low proliferative NEN G3	População
Lorenz, 2025	Idioma

Cabozantinib for the treatment of pretreated, progressive neuroendocrine tumors	
Nierengarten, 2025 Cabozantinib benefits patients with advanced neuroendocrine tumors	Dados duplicados
Tsilimigras, 2025 Cabozantinib in Advanced Neuroendocrine Tumors	Condição de interesse
PARECERISTAS	
Estudo	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.
Rinke, 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.

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão
Não há alteração relevante com relação aos estudos excluídos na versão anterior.

Quadro 12. Estudos em andamento (versão do proponente e dos pareceristas)

PROPONENTE	
Estudo	PICO

O PROPONENTE descreveu o estudo NCT07314164 como “estudo observacional prospectivo com pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos ou extra pancreáticos bem diferenciados avançados, com progressão de doença após ao menos uma linha de terapia sistêmica, tratados com cabozantinibe. No momento da busca, o estudo encontrava-se em fase de recrutamento e com previsão de conclusão em 2028.”

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000367_PTC - Revisão Sistemática, página 58]

PARECERISTAS	
Estudo	PICO
NCT05773274 ¹⁵	População: pacientes com tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos, metastáticos, com grau 1 ou 2 confirmado histologicamente, bem diferenciados. Intervenção: Lutetium Lu 177 Dotatate Comparador: everolimus, sunitinibe ou cabozantinibe Desfechos: sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta objetiva, sobrevida pós-progressão, tempo até a segunda progressão objetiva.

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento
O estudo NCT07314164, descrito pelo PROPONENTE não foi incluído pelos PARECERISTAS por ser um estudo observacional de braço único.

8.5. RESULTADOS

8.5.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

O PROPONENTE relatou a inclusão de dois estudos primários, o ensaio clínico de fase II, braço único (NCT01466036) descrito na publicação de Chan 2018⁸, e o CABINET (NCT03375320)¹⁶, descrito em cinco publicações. Foram adicionadas na UAT 213 as referências Trikalinos 2026¹⁶ⁱ e Wolin 2025¹⁶ⁱ. As características dos estudos incluídos pelo PROPONENTE foram apresentadas por meio das Tabelas 4 e 5 (Quadro 13) do documento 20262000637_PTC - Revisão Sistemática, páginas 59 e 60.

Os PARECERISTAS incluíram um ECR, o CABINET¹⁶, relatado em 12 referências^{16a-l} e o estudo em andamento NCT05773274, relatado em uma referência¹⁵. As 12 publicações do CABINET¹⁶ 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 4: Principais características dos estudos incluídos.

Estudo Registro ClinicalTrials	Delineamento	País, período de recrutamento	População	Posologia (intervenção e comparador)
NCT01466036 ^{71,74}	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 ^{22,72,73} 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 5: Principais características da população avaliada nos estudos incluídos.

Estudo Registro ClinicalTrials	População	Idade (anos)	Tempo de tratamento ^a	Localização tumoral (sítio primário)	Uso concomitant e de SSA (%)	Número de terapias sistêmicas prévias	Tratamento sistêmico prévio
NCT01466036 ^{71,74}	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 ^{22,72,73} (NCT03375320)	pNET (n = 95)			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)	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%)	64 (93)	2 (1 - 6)	Lu-177: 41 (59%) Everolimo: 44 (64%)

	Não-intestino médio ^c : 12 (17%) Pulmões: 12 (17%) Timo: 4 (6%) Desconhecido: 2 (3%) Outros ^d : 2 (3%) Pâncreas: 3 (4%)	Temozolamida ± capecitabina: 20 (29%) Cisplatina ou carboplatina + etoposídeo: 8 (12%)
--	---	---

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; SAA: análogo de somatostatina; TGI: trato gastrointestinal.

Fonte: elaboração própria.

Quadro 14. Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Estudo (Nº registro)	CABINET ^{16a-l} (NCT03375320)	
Publicação (Autor, ano)	Chan, 2025 ^{16a}	
País, cenário	Estados Unidos da América, 62 centros	
Desenho	Estudo clínico randomizado	
População (n)	Coorte extrapancreática Cabozantinibe n= 134 Placebo n= 69 Idade mediana Cabozantinibe: 66 (28-86) anos Placebo: 66 (30-82) anos Sexo Cabozantinibe: 74F (55%) Placebo: 31F (45%) Características clínicas:	Coorte pancreática Cabozantinibe n= 64 Placebo n= 31 Idade mediana Cabozantinibe: 60 (29-79) anos Placebo: 64 (39-79) anos Sexo Cabozantinibe: 27F (42%) Placebo: 13F (42%) Características clínicas:

	- Local primário do tumor: Gastrointestinal (52% cabozantinibe; 67% placebo); Pulmão (20% cabozantinibe; 17% placebo); Timo (4% cabozantinibe; 6% placebo); Pâncreas* (3% cabozantinibe; 4% placebo); Outro (4% cabozantinibe; 3% placebo); sítio primário desconhecido (16% cabozantinibe; 3% placebo). - Grau do tumor: Grau 1 (28% cabozantinibe; 22% placebo); Grau 2 (64% cabozantinibe; 70% placebo); Grau 3 (6% cabozantinibe; 7% placebo); Desconhecido (2% cabozantinibe; 1% placebo). - Tumor funcional: em 31% do grupo cabozantinibe e 36% do grupo placebo. - Análogo de somatostatina concomitante: em 69% do grupo cabozantinibe e em 70% do grupo placebo. - Mediana de terapias sistêmicas anteriores (não incluindo análogo da somatostatina): 2 (1 a 6) em ambos os grupos. *As coortes de intenção de tratamento incluíram 7 pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos que foram erroneamente alocados à coorte de tumores neuroendócrinos extrapancreáticos e 3 pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos que foram erroneamente alocados à coorte de tumores neuroendócrinos pancreáticos pelo centro de registro.	- 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). - Tumor funcional: em 17% do grupo cabozantinibe e 16% do grupo placebo. - Análogo de somatostatina concomitante: em 55% do grupo cabozantinibe e em 55% do grupo placebo. - Mediana de terapias sistêmicas anteriores (não incluindo análogo da somatostatina): 3 (1 a 9) no grupo cabozantinibe e 2 (1 a 7) no grupo placebo.
--	--	---

Intervenção	Cabozantinibe 60 mg administrado por via oral uma vez ao dia - Coorte extrapancreática (n=134): a duração mediana do tratamento com cabozantinibe foi de 5,5 meses (variação de 0,2 a 32,4). A dose mediana diária foi de 38,4 mg de cabozantinibe. - Coorte pancreática (n=64): a duração mediana do tratamento com cabozantinibe foi de 8,3 meses (variação de 0,5 a 39,6). A dose mediana diária foi de 37,9 mg de cabozantinibe.
Comparador	Placebo administrado por via oral uma vez ao dia 1. 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. 2. 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	<i>Desfecho primário:</i> Sobrevida livre de progressão, definido como o tempo desde a randomização até a progressão radiográfica da doença, de acordo com <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> (RECIST 1.1), ou morte por qualquer causa. A progressão foi avaliada a cada 12 semanas, por meio de imagens radiográficas. <i>Desfechos secundários:</i> ▫ Resposta objetiva confirmada, definida como dois exames consecutivos apresentando resposta completa ou parcial de acordo com RECIST 1.1; ▫ Sobrevida global, definida como o tempo desde a randomização até a morte por qualquer causa; ▫ 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;

	▫ Qualidade de vida relacionada à saúde, avaliada com o uso do Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC QLQ-C30) e do questionário específico para Tumores Neuroendócrinos Gastrointestinais 21 (EORTC QLQ-GINET21). <i>Tempo de seguimento: a cada 12 semanas até a progressão (aproximadamente 60 meses de acompanhamento). O estudo começou em julho de 2018 e teve data de corte (cut-off) em 24 de agosto de 2023, a qual foi utilizada como data de corte para as análises finais do estudo.</i>
Principais critérios de inclusão e exclusão	<i>Inclusão:</i> (1) 18 anos ou mais de idade, com tumores neuroendócrinos bem ou moderadamente diferenciados, localmente avançados ou metastáticos, histologicamente confirmados, de origem extrapancreática ou pancreática; (2) graus tumorais da OMS de 1 a 3 (uma escala de três pontos, com 3 indicando tumores com maiores índices de proliferação); (3) apresentar progressão da doença, de acordo com os critérios RECIST 1.1, nos 12 meses anteriores à inclusão; (4) pontuação de desempenho do <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> de 0 a 2 (em uma escala de 0 a 5, com números mais altos refletindo maior incapacidade). (5) progressão da doença ou um perfil de efeitos colaterais inaceitável que levasse à descontinuação de pelo menos uma linha de terapia aprovada pela <i>Food and Drug Administration</i> (FDA), dependendo do local do tumor primário. (6) tratamento concomitante com com análogos da somatostatina era permitido se a dose tivesse permanecido estável por pelo menos 2 meses antes da inclusão. <i>Exclusão</i> Pacientes com carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado e aqueles com carcinoma neuroendócrino de alto grau sem especificação do status de diferenciação não foram elegíveis.

Financiamento	National Cancer Institute of the National Institutes of Health dos Estados Unidos e 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 4 e 5, do documento 20262000637_PTC - Revisão Sistemática, páginas 59 e 60. As características dos estudos incluídos foram extraídas da publicação referente aos estudos NCT01466036⁸ e o CABINET (NCT03375320)¹⁶.
- 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)^{16a} referente ao estudo CABINET¹⁶.
 - O estudo CABINET 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 CABINET.

8.5.2 RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

O PROPONENTE descreveu os resultados dos estudos incluídos de forma narrativa e por meio da Tabela 6 (páginas 62 a 65 do documento 20262000637_PTC - Revisão Sistemática). Os resultados dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE estão representados no Quadro 15.

Os PARECERISTAS incluíram o ECR CABINET, do qual foram extraídos os resultados do artigo principal e dos suplementos^{16a}. 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, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.

Tabela 6: Síntese dos resultados de eficácia dos estudos incluídos.

Estudo Registro ClinicalTrials	População (n)	Sobrevida livre de progressão	Sobrevida global	Taxa de resposta tumoral
NCT01466036 ^{71,74}	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 ^{22,72,73}	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).²²

^b Dados reportados na publicação de Strosberg et al., (2025).⁷³

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 dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia

ESTUDO (Autor, ano)	SOBREVIDA GLOBAL	SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO	TAXA DE RESPOSTA COMPLETA	QUALIDADE DE VIDA
CABINET (Chan, 2025) ¹⁶	Coorte extrapancreática <i>Time point: até 60 meses</i>	Coorte extrapancreática <i>Time point: até 36 meses</i>	Desfecho não avaliado.	Coorte extrapancreática <i>Time point: até 60 semanas</i>

	A mediana de sobrevida global foi de 21,9 (IC 95% 18,8 a 30,4) meses no grupo cabozantinibe e de 19,7 (IC 95% 14,2 a 30,0) meses no grupo placebo. HR 0,86 (IC 95% 0,56 a 1,31) IC compatível com redução de 44% a aumento de 31% no risco de morte com o uso de cabozantinibe comparado ao placebo. O tempo médio de acompanhamento foi de 24,2 meses. A morte ocorreu em 60 pacientes no grupo cabozantinibe (45%, 60/134) e 37 (54%, 37/69) no grupo placebo. Coorte pancreática <i>Time point: até 60 meses</i> A mediana de sobrevida global foi de 40,0 (31,3-NE) meses no grupo cabozantinibe e de 31,1 (23,4-NE) meses no grupo placebo. HR 0,95 (IC 95% 0,45 a 2,00)	A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 8,4 (IC 95% 7,6 a 12,7) meses no grupo cabozantinibe e de 3,9 (IC 95% 3,0 a 5,7) meses no grupo placebo. HR 0,38 (IC 95% 0,25 a 0,59) IC compatível com uma redução de 41% até 75% no risco de progressão da doença em pacientes com o uso de cabozantinibe comparado ao placebo. A mediana de tempo de acompanhamento foi de 10,2 meses (IC 95% 8,2 a 13,8)). 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. Coorte pancreática <i>Time point: até 36 meses</i> A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 13,8 (IC 95% 9,2 a 18,5) meses no grupo cabozantinibe e de 4,4 (IC		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 cabozantinibe e 78,9 no grupo placebo. 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. (Dado estimado a partir de análise das figuras 5A e 5B do suplemento Chan, 2025, por meio da ferramenta WebPlotDigitizer) <i>Time point: 12 semanas</i> Um resumo do estudo CABINET^{16b} 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 cabozantonibe (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).
--	--	---	--	---

	IC compatível com redução de 55% a aumento de 100% no risco de morte com o uso de cabozantinibe comparado ao placebo. O tempo médio de acompanhamento foi de 23,1 meses (IC 95%). Ocorreram 21 mortes (33%, 21/64) no grupo do cabozantinib e 11 (35%, 11/31) no grupo do placebo.	95% 3,0 a 5,9) meses no grupo placebo. HR 0,23 (IC 95% 0,12 a 0,42) IC compatível com redução de 58% a 88% no risco de progressão da doença com o uso de cabozantinibe comparado ao placebo. O tempo médio de acompanhamento foi de 13,8 meses (IC 95% 10,1 a 19,7). 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.		Coorte pancreática <i>Time point: 60 semanas</i> 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 cabozantinibe. Não há dados para o grupo placebo na semana 60. Na semana 48, no grupo placebo, a média foi de 84,8. 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. (Dado estimado a partir de análise das figuras 5A e 5B do suplemento Chan, 2025, por meio da ferramenta WebPlotDigitizer) Um resumo do estudo CABINET^{16b} 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 cabozantonibe (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).
--	--	--	--	--

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

Quadro 17. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança.

Estudo (Autor, ano)	Quaisquer eventos adversos	Eventos adversos graves
CABINET (Chan, 2025)¹⁶	<i>Frequência de qualquer evento pelo menos possivelmente relacionado ao tratamento</i> <i>Time point: até 60 meses</i> Coorte extrapancreática Foram reportados quaisquer eventos adversos em 98% (130/132) pacientes no grupo <u>cabozantinibe</u>, e 82% (55/67) pacientes no grupo placebo. RR 1,20 (IC95% (1,07 a 1,34) IC compatível com aumento de 7% a 34% na proporção de pacientes com quaisquer eventos adversos com cabozantinibe comparada à placebo. No grupo <u>cabozantinibe</u>, os eventos adversos mais comuns foram fadiga (82/132; 62%), diarreia (74/132; 56%) e AST elevada (86%; 65/132).	<i>Frequência de evento adverso de grau 3 a 5*, pelo menos possivelmente relacionado ao tratamento</i> <i>Time point: até 60 meses</i> Coorte extrapancreática Foram reportados eventos adversos graves (de grau 3 a 5) em 62% (82/132) pacientes no grupo <u>cabozantinibe</u>, e 27% (18/67) pacientes no grupo placebo. RR 2,31 (IC95% 1,52 a 3,51) IC compatível com aumento de 52% a 251% na proporção de pacientes com eventos adversos graves com o uso de cabozantinibe comparado ao placebo. No grupo <u>cabozantinibe</u>, os eventos adversos graves mais comuns foram hipertensão (28/132; 21%), fadiga (17/132; 13%) e diarreia (14/132;11%).

Estudo (Autor, ano)	Quaisquer eventos adversos	Eventos adversos graves
	No grupo placebo, os eventos adversos mais comuns foram fadiga (28/67; 42%), diarreia (20/67; 30%) e hipertensão (13/67; 19%). Coorte pancreática Foram reportados quaisquer eventos adversos em 98% (62/63) pacientes no grupo <u>cabozantinibe</u>, e 84% (26/31) pacientes no grupo placebo. RR 1,17 (IC95% 1,00 a 1,37) IC compatível com nenhum efeito (1,00) a aumento de 37% na proporção de pacientes com eventos adversos graves com o uso de cabozantinibe comparado ao placebo. No grupo <u>cabozantinibe</u>, os eventos adversos mais comuns foram fadiga (47/63; 75%), AST elevada (40/63; 63%) e ALT elevada (39/63; 62%). No grupo placebo, os eventos adversos mais comuns foram fadiga (10/31; 32%), AST elevada (9/31; 29%) e ALT elevada (9/31; 29%) .	No grupo placebo, os eventos adversos graves mais comuns foram fadiga (5/67; 7%), diarreia (3/67; 4%) e hipertensão (2/67; 3%). Quatro pacientes no grupo cabozantinibe apresentaram um evento de grau 5 que foi considerado pelo menos possivelmente relacionado ao tratamento (hemorragia gástrica em um paciente, parada cardíaca em um paciente e causa da morte não especificada em dois pacientes). Coorte pancreática Foram reportados eventos adversos graves (de grau 3 ou 4) em 65% (41/63) pacientes no grupo <u>cabozantinibe</u>, e 23% (7/31) pacientes no grupo placebo. RR 2,88 (IC95% 1,47 a 5,67) IC compatível com um aumento de 47% a 467% na proporção de pacientes com eventos adversos graves com o uso de cabozantinibe comparado ao placebo. No grupo <u>cabozantinibe</u>, os eventos adversos graves mais comuns foram hipertensão (14/63; 22%), fadiga (7/63; 11%) e evento tromboembólico (7/63; 11%). No grupo placebo, os eventos adversos mais comuns foram os de hipertensão (3/31; 10%), fadiga (1/31; 3%) e náusea (1/31; 3%). Nenhum evento de grau 5 foi observado na coorte de tumores neuroendócrinos pancreáticos.

*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 por meio da Tabela 6 do documento 20262000637_PTC - Revisão Sistemática, páginas 62 a 65. 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 do ECR CABINET¹⁶ e de um estudo braço único (NCT01466036)⁸. Os PARECERISTAS apresentaram os resultados de eficácia e segurança do cabozantinibe comparado ao placebo provenientes do ECR CABINET¹⁶.
- Pelos resultados do ECR CABINET¹⁶ 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:**
 - 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) e mediana de sobrevida de 21,9 (IC 95% 18,8 a 30,4) meses no grupo cabozantinibe e de 19,7 (IC 95% 14,2 a 30,0) meses no grupo placebo.
 - 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) e mediana de sobrevida livre de progressão de 8,4 (IC 95% 7,6 a 12,7) meses no grupo cabozantinibe e de 3,9 (IC 95% 3,0 a 5,7) meses no grupo placebo.
 - 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 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 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).

- **Tumores pancreáticos:**

- 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) e mediana de sobrevida 40,0 (31,3-NE) meses no grupo cabozantinibe e de 31,1 (23,4-NE) meses no grupo placebo.
- 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) e mediana de sobrevida livre de progressão de 13,8 (IC 95% 9,2 a 18,5) meses no grupo cabozantinibe e de 4,4 (IC 95% 3,0 a 5,9) meses no grupo placebo.
- 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 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 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).
- 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 publicados para o estudo CABINET¹⁶ 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.

8.5.3 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	“Ensaios clínicos randomizados foram avaliados com a ferramenta de risco de viés Risk of Bias 2 (RoB 2).⁶⁷ Ensaios clínicos de braço único foram avaliados com a ferramenta Joanna Briggs Institut checklist for case series.⁶⁸” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000367_PTC - Revisão Sistemática, página 55]	Adequado	Tabela de Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1) para ensaios clínicos randomizados
Revisores envolvidos	“Esta avaliação foi realizada por dois revisores independentes” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000367_PTC - Revisão Sistemática, página 55]	Adequado	Dois revisores independentes
Resolução divergências	“discrepâncias resolvidas por consenso ou terceiro revisor.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000367_PTC - Revisão Sistemática, página 55]	Adequado	Dois revisores

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

- O PROPONENTE utilizou a ferramenta Cochrane de risco de viés (Risk of Bias, RoB2) para a avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés do ensaio clínico randomizado.
- O PROPONENTE apresentou a avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés realizada por dois revisores de forma independente, com terceiro revisor sendo consultado em caso de discrepância.
- Os PARECERISTAS optaram por avaliar o risco de viés do ensaio clínico utilizando as ferramentas RoB 1.0 e, subsequentemente, a RoB 2.0. A escolha por aplicar as duas versões da ferramenta se justifica pela ausência do domínio “relato seletivo dos desfechos” na versão 2 (RoB 2.0). A RoB 2.0, quando aplicada isoladamente, avalia apenas o viés de relato seletivo dentro de um estudo (ou seja, se os pesquisadores relataram apenas os desfechos ou análises que favorecem o resultado esperado). Ela não avalia integralmente o viés de relato seletivo entre os estudos (ou seja, se estudos com resultados negativos ou nulos permaneceram não publicados). 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 com a versão 2 da ferramenta da Cochrane (RoB 2.0) está apresentada no Apêndice I.
- A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés foi realizada pelos PARECERISTAS em duplicata e de forma mascarada, seguindo a recomendação do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention⁶ e as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos¹ e de revisões sistemáticas². Para a resolução dos conflitos, foi adotado o consenso ou um terceiro revisor foi adicionado.

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

Figura 14: 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 – 20262000367_PTC - Revisão Sistemática, página 66].

Quadro 20. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

Estudo / domínio	CABINET ¹⁶
Geração da sequência de alocação	BAIXO RISCO Citação: “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.” “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.” “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.” Justificativa: a randomização foi realizada por um método considerado correto. As citações sobre a randomização foram extraídas do artigo principal (Chan 2025^{16a}) e do suplemento “protocol” (p.22).

Sigilo de alocação	BAIXO RISCO Citação: <i>"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."</i> 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 do artigo principal (Chan 2025^{16a}) suplemento "protocol" (p.23).
Mascaramento (participantes e equipe)	BAIXO RISCO Citação: <i>"Patients and investigators will be blinded to treatment assignment until final analysis of the <u>primary endpoint</u>."</i> <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 $\leq$ approximately 7-10 days after randomization."</i> <i>"Patients continued the blinded trial regimen until the occurrence of disease progression, unacceptable toxic effects, or withdrawal of consent."</i> <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> 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 principal (Chan 2025^{16a}) e do suplemento "protocol" nas páginas 12, 33 e 59.

	Sobrevida livre de progressão	BAIXO RISCO Citação: <i>"Patients and investigators will be blinded to treatment assignment until final analysis of the <u>primary endpoint</u>."</i> <i>"Patients should not receive any other agent which would be considered treatment for the primary neoplasm or impact the primary endpoint."</i> Justificativa: participantes e equipe foram mascarados para o desfecho. As citações sobre a mascaramento foram extraídas do artigo principal (Chan 2025^{16a}) e do suplemento "protocol" (p. 39 e 59).
	Taxa de resposta completa	Desfecho não avaliado.
	Qualidade de vida	BAIXO RISCO Citação: <i>"Patients and investigators will be blinded to treatment assignment until final analysis of the <u>primary endpoint</u>."</i> <i>"study assessed health-related quality of life before the start of the treatment period and every 12 weeks thereafter until progression or start of a new cancer treatment"</i> Justificativa: o cegamento foi mantido até a análise final do desfecho primário (sobrevida livre de progressão), momento que encerra a avaliação da qualidade de vida. As citações sobre a mascaramento foram extraídas do artigo principal (Chan 2025^{16a}) e do suplemento "protocol" (p. 59).
	Eventos adversos graves	INCERTO Citação: <i>"Patients and investigators will be blinded to treatment assignment until final analysis of the <u>primary endpoint</u>."</i> Justificativa: é descrito no estudo e no suplemento que o cegamento foi mantido até a análise final do desfecho primário (sobrevida livre de progressão). A quebra do cegamento no momento da progressão da doença pode ter influenciado a conduta clínica e a percepção subjetiva dos desfechos. Este desfecho provavelmente é influenciado pela falta de

		mafcaramento. As citações sobre a mascaramento foram extraídas do artigo principal Chan 2025^{16a}.
	Quaisquer eventos adversos	INCERTO Idem acima
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Sobrevida global	BAIXO RISCO Citação: <i>“Patients and investigators will be blinded to treatment assignment until final analysis of the <u>primary endpoint</u>.”</i> Justificativa: 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”^{16a} na página 12.
	Sobrevida livre de progressão	BAIXO RISCO 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> <i>“Patients and investigators will be blinded to treatment assignment until final analysis of the <u>primary endpoint</u>.”</i> Justificativa: os avaliadores foram mascarados para o desfecho. As citações sobre o mascaramento foram extraídas do artigo (Chan 2025^{16a}) e do suplemento “protocol” na página 12.
	Taxa de resposta completa	Desfecho não avaliado.
	Qualidade de vida	BAIXO RISCO Citação: <i>“Patients and investigators will be blinded to treatment assignment until final analysis of the <u>primary endpoint</u>.”</i>

		<i>“study assessed health-related quality of life before the start of the treatment period and every 12 weeks thereafter until progression or start of a new cancer treatment”</i> Justificativa: o cegamento foi mantido até a análise final do desfecho primário (sobrevida livre de progressão), momento que encerra a avaliação da qualidade de vida. As citações sobre a mascaramento foram extraídas do artigo principal (Chan 2025^{16a}) e do suplemento “protocol” (p. 59).
	Eventos adversos graves	INCERTO Citação: <i>“Patients and investigators will be blinded to treatment assignment until final analysis of the <u>primary endpoint</u>.”</i> Justificativa: é descrito no estudo e no suplemento que o cegamento foi mantido até a análise final do desfecho primário (sobrevida livre de progressão). A quebra do cegamento no momento da progressão da doença pode ter influenciado a percepção subjetiva dos desfechos. Este desfecho provavelmente é influenciado pela falta de mascaramento. As citações sobre a mascaramento foram extraídas do artigo principal Chan 2025^{16a}.
	Quaisquer eventos adversos	INCERTO Idem acima
Dados incompletos dos desfechos	Sobrevida global	ALTO RISCO Citação: <i>“Between October 2018 and August 2023, a total of 203 patients were randomly assigned to the extrapancreatic neuroendocrine tumors cohort and 95 patients were assigned to the pancreatic neuroendocrine tumors cohort at 62 sites in the United States (Table 1 and Table S2A and S2B).”</i> De acordo com as tabelas S2A e S2B, ocorreram 3 exclusões nos pacientes randomizados para cabozantinibe (2/134; 1,5% epNET - 1/64; 1,5% pNET) e 2 nos pacientes randomizados para placebo (2/69; 2,9% epNET - 0 pNET). Houve retirada de consentimento em 11 pacientes nos grupo cabozantinibe (7/132; 5,3% epNET - 4/63; 6,3% pNET) e 9 no grupo placebo (5/67; 7,4% epNET - 4/31; 12,9% pNET).

		Justificativa: Foi realizada análise por intenção de tratar mas as perdas foram desbalanceadas entre os grupos. As perdas podem ter afetado o resultado.
	Sobrevida livre de progressão	ALTO RISCO Idem acima
	Taxa de resposta completa	Desfecho não avaliado.
	Qualidade de vida	ALTO RISCO Justificativa: Na figura 5A do suplemento de Chan, 2025 ¹⁶ , 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.
	Eventos adversos graves	ALTO RISCO Idem “sobrevida global”
	Quaisquer eventos adversos	ALTO RISCO Idem “sobrevida global”
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.

Figura 4. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

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

Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

- Segundo o PROPONENTE, a qualidade metodológica do ECR CABINET foi classificada como baixo risco de viés para todos os domínios avaliados. O PROPONENTE mencionou, no apêndice 2, na página 82 do documento 20262000637_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 1.0 e 2.0), penalizaram o estudo CABINET¹⁶ em relação aos dados incompletos, devido ao número significativo de exclusões e perdas de seguimento, caracterizando alto risco de viés de atrito. Os PARECERISTAS julgaram como incerto o risco de viés de performance e detecção para os

desfechos de eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos, devido à falta de descrição do mascaramento dos participantes e dos avaliadores do desfecho, respectivamente.

8.5.4 CERTEZA NO CONJUNTO FINAL DAS EVIDÊNCIAS

Quadro 21. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Tabela 7: Avaliação da certeza da evidência de acordo com a metodologia GRADE da comparação cabozantinibe e placebo.

Avaliação da certeza						Sumário da evidência
Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza da evidência
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; pNET: tumores neuroendócrinos pancreáticos; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão.

Fonte: elaboração própria.

Quadro 22. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS.

Cabozantinibe 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: ambulatorial

Intervenção: cabozantinibe

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				
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 ¹⁶)	⊕○○○ 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 ¹⁶)	⊕○○○ 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 ¹⁶)	⊕⊕⊕○ Moderada ^c	O cabozantinibe provavelmente reduz 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 ¹⁶)	⊕⊕⊕○ Moderada ^c	
Taxa de resposta completa	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado.
Qualidade de vida (EORTC QLQ-C30; 0 a 100 pontos; quanto maior, melhor qualidade de vida) <i>Time-point: 60 semanas</i>	Tumores extrapancreáticos	Na semana 60, a média da pontuação do EORTC QLQ-C30 foi de 75,1 no grupo cabozantinibe 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 ¹⁶)	⊕○○○ Muito baixa ^d	A evidência é muito incerta sobre o efeito do cabozantinibe na qualidade de vida.
	Tumores pancreáticos	Na semana 60, a média da pontuação do EORTC QLQ-C30 foi de 82,8 no grupo cabozantinibe. 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 ¹⁶)	⊕○○○ Muito baixa ^d	
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 ¹⁶)	⊕⊕○○ Baixa ^e	O cabozantinibe pode aumentar o risco de eventos adversos graves quando comparado ao placebo.* 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.
<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 ¹⁶)	⊕⊕○○ Baixa ^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 ¹⁶)	⊕⊕○○ Baixa ^e	O cabozantinibe pode aumentar o risco de quaisquer eventos adversos quando comparado ao placebo.*
<i>Time-point: até 60 meses</i>	Tumores pancreáticos	98 839 por 1.000	981 por 1.000 (839 para 1.000)	RR 1,17 (1,00 para 1,37)	94 (1 ECR ¹⁶)	⊕⊕○○ Baixa ^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 performance e de atrito (redução em dois níveis).
- b. Imprecisão: intervalo de confiança contempla redução importante ou aumento importante no risco de morte (redução de dois níveis).
- c. Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito devido às perdas de seguimento (redução em um nível)
- d. Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito, com perdas de dados muito significativas (redução em três níveis).
- e. Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito, e incerto risco de viés de performance e detecção (redução em dois níveis).

*A certeza da evidência não foi rebaixada por imprecisão. Diante da magnitude do efeito relativo, foi avaliado o tamanho ótimo da informação, como recomenda o GRADE¹⁷ quando um intervalo estreito se apoia em poucos eventos, e a razão entre os limites do intervalo de confiança confirmou amostra compatível com esse tamanho.

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. Os julgamentos da certeza de evidências foram:
 - Certeza da evidência moderada para o desfecho de sobrevida livre de progressão, muito baixa para os desfechos de sobrevida global, qualidade de vida e baixa para 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 às limitações metodológicas do estudo, com alto ou incerto risco de viés em alguns domínios, imprecisão das estimativas de sobrevida global, e pequeno tamanho amostral da análise de qualidade de vida.
- Destaca-se que não foi possível estimar a diferença de médias e intervalo de confiança no desfecho de qualidade de vida no período de 60 semanas devido ao estudo CABINET¹⁶ ter reportado as médias apenas para a intervenção, sem resultados para o grupo placebo (nenhum paciente foi acompanhado na semana 60).
- Alterações no julgamento GRADE foram realizadas entre a UAT 179 e o relatório atual, pelos PARECERISTAS, sendo feitos ajustes no julgamento dos desfechos de sobrevida livre de progressão e os de segurança. Nesses desfechos, não foi realizado rebaixamento da certeza da evidência por imprecisão. A avaliação considerou que, diante da magnitude do efeito relativo, foi avaliado o tamanho ótimo da informação, como recomenda o GRADE¹⁷ quando um intervalo estreito se apoia em poucos eventos, e a razão entre os limites do intervalo de confiança confirmou amostra compatível com esse tamanho.

8.6 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Quadro 23. Componentes da discussão e das conclusões.

Sumário da evidência
Análise da proposta (PROPONENTE)
“A eficácia e a segurança do cabozantinibe foram avaliadas principalmente no estudo CABINET, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e de fase III, que incluiu pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados.²² O estudo foi conduzido em dois grupos paralelos: um composto por pacientes com tumores de origem pancreática e outro com tumores de origem extrapancreática. Foram incluídos pacientes que já haviam progredido após terapias prévias como SSA, terapia com radionuclídeo, everolimo, sunitinibe, e até mesmo quimioterapia, representando a população que progride às terapias atualmente disponíveis na saúde suplementar, e indicando a lacuna de tratamento que a incorporação de cabozantinibe visa preencher, indicando alta validade externa do estudo. Além disso, é importante ressaltar que o estudo CABINET foi conduzido por uma rede independente de pesquisa, a Alliance for Clinical Trials in Oncology, com financiamento público do National Cancer Institute dos Estados Unidos da América, sem envolvimento do fabricante da molécula. Esse fato reforça o reconhecimento da comunidade médico-científica da necessidade não atendida no contexto do tratamento de tumores neuroendócrinos, e do potencial do cabozantinibe em atendê-la. Nesse estudo, o resultado mais importante refere-se à melhora clínica e estatisticamente significativa na SLP. Cabozantinibe demonstrou benefício clínico significativo em comparação ao placebo, com aumento relevante na SLP em ambos os grupos. Entre os pacientes com tumores pancreáticos, a mediana da SLP foi de 13,8 meses no grupo tratado com cabozantinibe, em comparação a 4,4 meses no grupo placebo, representando uma redução de 77% no risco de progressão ou óbito. No grupo com tumores extrapancreáticos, a mediana foi de 8,4 meses no grupo cabozantinibe e 3,9 meses no grupo placebo, correspondendo a uma redução de 62% no risco de progressão ou óbito. Além disso, foram observadas taxas de resposta tumoral superiores com o uso de cabozantinibe. Em pacientes com tumores pancreáticos, 19% apresentaram resposta parcial ao tratamento, em contraste com 0% no grupo placebo. Nessa população, as taxas de doença estável e progressão foram de 61% (vs. 55%) e 8% (vs. 39%). Dentre os pacientes com tumores extrapancreáticos, a taxa de resposta parcial foi de 5% no grupo cabozantinibe e novamente de 0% no grupo placebo. Nessa população, as taxas de doença estável e de progressão foram de 65% (vs. 54%) e 11% (vs. 35%). Adicionalmente, análises de subgrupo do estudo CABINET reforçaram a eficácia do tratamento com cabozantinibe na sobrevida livre de progressão,

demonstrando que o uso de cabozantinibe reduz o risco de progressão ou óbito ao longo do tempo independentemente da região tumoral e status funcional do tumor.

(...) O perfil de segurança observado no estudo CABINET foi compatível com o já estabelecido para o cabozantinibe, com eventos adversos manejáveis na prática clínica e uma baixa taxa de descontinuação do tratamento por eventos adversos, acompanhada de manutenção da qualidade de vida dos pacientes tratados. Esses achados indicam que cabozantinibe é, de modo geral, bem tolerado – além de permitir ajuste progressivo de dose conforme tolerância –, mesmo em uma população previamente tratada, e que seus efeitos adversos não resultaram em deterioração significativa da qualidade de vida — um contraste importante em relação a terapias já disponíveis para tumores neuroendócrinos, como a quimioterapia ou outras terapias alvo.”

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_PTC - Revisão Sistemática, páginas 93-95]

Análise da proposta (PARECERISTAS)

As evidências clínicas são oriundas de um ECR (CABINET)¹⁶, 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 CABINET¹⁶ observou-se que o tratamento com cabozantinibe, no período de acompanhamento de até 60 meses, nos pacientes com **tumores extrapancreáticos**:

- A estimativa pontual indicou uma redução de 14% no **risco de morte** no grupo cabozantinibe em comparação ao placebo, com um intervalo de confiança compatível com redução de 44% a aumento de 31% (HR 0,86; IC 95% 0,56 a 1,31). A mediana de sobrevida foi de 21,9 (IC 95% 18,8 a 30,4) meses no grupo cabozantinibe e de 19,7 (IC 95% 14,2 a 30,0) meses no grupo placebo. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão dos resultados.
- A estimativa pontual indicou uma redução de 62% no risco de **progressão da doença** no grupo cabozantinibe em comparação ao placebo, com um intervalo de confiança compatível com redução de 41% a 75% (HR 0,38; IC 95% 0,25 a 0,59). A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 8,4 (IC 95% 7,6 a 12,7) meses no grupo cabozantinibe e de 3,9 (IC 95% 3,0 a 5,7) meses no grupo placebo. A certeza da evidência foi classificada como moderada devido às limitações metodológicas.

- 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 graves limitações metodológicas.
- 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 baixa devido às limitações metodológicas.
- 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 baixa devido às limitações metodológicas.
- Pelos resultados do ECR CABINET¹⁶ observou-se que o tratamento com cabozantinibe, no período de acompanhamento de até 60 meses, nos pacientes com **tumores pancreáticos**:
 - 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 mediana de sobrevida foi de 40,0 (31,3-NE) meses no grupo cabozantinibe e de 31,1 (23,4-NE) meses no grupo placebo. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão dos resultados.
 - 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 mediana de sobrevida livre de progressão foi de 13,8 (IC 95% 9,2 a 18,5) meses no grupo cabozantinibe e de 4,4 (IC 95% 3,0 a 5,9) meses no grupo placebo. A certeza da evidência foi classificada como baixa devido às limitações metodológicas.
 - 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 graves limitações metodológicas.

- 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 baixa devido às limitações metodológicas.
- 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 baixa devido às limitações metodológicas.
- O desfecho da taxa de resposta completa não foi avaliado no ECR CABINET¹⁶.
- Para o desfecho da qualidade de vida no grupo com tumores pancreáticos, no período de 60 semanas, os dados disponibilizados nos relatos do estudo CABINET¹⁶ 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. 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:**
 - A magnitude e direção do efeito do desfecho da sobrevida livre de progressão foram compatíveis com diferença estatisticamente significativa e certeza da evidência moderada. Portanto, é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

- Para os desfechos de segurança, a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito observada.
- Para os desfechos de sobrevida global e qualidade de vida, 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.

Limitações

PROPONENTE	Análise da proposta (PARECERISTAS)
“Dados de SG também foram apresentados e indicam 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 SG possam ser adequadamente detectadas. Além disso, o desfecho de SG 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.” [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_PTC - Revisão Sistemática, página 94]	As evidências da comparação de cabozantinibe <i>versus</i> placebo, oriundas de um ECR fase III (CABINET)¹⁶, têm incertezas relacionadas às estimativas imprecisas e limitações metodológicas, devido às perdas de seguimento e ausência de descrição de mascaramento dos avaliadores dos desfechos de segurança.

Conclusões

PROPONENTE	Análise da proposta (PARECERISTAS)
“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	As evidências são oriundas de um ECR (CABINET)¹⁶ que comparou o cabozantinibe ao placebo em pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos e pancreáticos.

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, independentemente da localização e grau 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 aprimorar o manejo clínico dessa condição oncológica.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 220262000637_PTC - Revisão Sistemática, página 96]	O ECR¹⁶ possui certeza de evidência variando de moderada a muito baixa. <u>Sobrevida global cabozantinibe versus placebo:</u> • O efeito do cabozantinibe na sobrevida global é incerto (epNET: HR 0,86; IC 95% 0,56 a 1,31 - mediana de sobrevida de 21,9 (IC 95% 18,8 a 30,4) meses no grupo cabozantinibe e de 19,7 (IC 95% 14,2 a 30,0) meses no grupo placebo/ pNET: HR 0,95; IC 95% 0,45 a 2,00 - mediana de sobrevida de 40,0 (31,3-NE) meses no grupo cabozantinibe e de 31,1 (23,4-NE) meses no grupo placebo). <u>Sobrevida livre de progressão cabozantinibe versus placebo:</u> • A evidência sugere que o cabozantinibe provavelmente reduz o risco de progressão da doença quando comparado ao placebo (epNET: HR 0,38; IC 95% 0,25 a 0,59 - mediana de sobrevida livre de progressão de 8,4 (IC 95% 7,6 a 12,7) meses no grupo cabozantinibe e de 3,9 (IC 95% 3,0 a 5,7) meses no grupo placebo/ pNET: HR 0,23; IC 95% 0,12 a 0,42 - mediana de sobrevida livre de progressão de 13,8 (IC 95% 9,2 a 18,5) meses no grupo cabozantinibe e de 4,4 (IC 95% 3,0 a 5,9) meses no grupo placebo). <u>Qualidade de vida cabozantinibe versus placebo:</u>
---	---

	• 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. <u>Eventos adversos graves cabozantinibe versus placebo:</u> - O cabozantinibe pode aumentar o risco de eventos adversos graves quando comparado ao placebo. (epNET: RR 2,31; IC 95% 1,52 a 3,51/ pNET: RR 2,88; IC 95% 1,47 a 5,67). <u>Quaisquer eventos adversos cabozantinibe versus placebo:</u> • O cabozantinibe pode aumentar o risco de quaisquer eventos adversos quando comparado ao placebo (epNET: RR 1,20; IC 95% 1,07 a 1,34/ pNET: RR 1,17; IC 95% 1,00 a 1,37). 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. A magnitude e direção do efeito do desfecho da sobrevida livre de progressão foram
--	---

	compatíveis com diferença estatisticamente significativa e certeza da evidência moderada. Portanto, é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. Para os desfechos de segurança, a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito observada. Para os desfechos de sobrevida global e qualidade de vida, as estimativas numéricas são limitadas e futuros estudos podem mudá-las substancialmente.
--	--

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
Sem comentários

8.7 ELEMENTOS PÓS-TEXTO

Quadro 24. 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
Sem comentários adicionais

9. 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
- (x) 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 CABINET. • A análise incluiu custos do medicamento (cabozantinibe), custos assistenciais (acompanhamento clínico), custos relacionados a eventos adversos e custos de cuidados usuais • Atualmente, há disponibilidade do cabozantinibe para carcinoma de células renais e carcinoma diferenciado de tireoide. Foi apresentado um cenário considerando abordagem de múltiplas indicações, utilizando modelo híbrido de precificação baseada nas interações entre indicações.

9.1 MÉTODOS

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 26**.

Quadro 25. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Perspectiva	“Foi realizada avaliação econômica sob a perspectiva da saúde suplementar brasileira” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 19]	Adequado
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)” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 23]	Adequado
População-alvo	“Pacientes adultos com tumores neuroendócrinos, localmente avançado ou metastático, previamente tratados com duas ou mais terapias” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 23]	Adequado
Tecnologia	“Cabozantinibe associado a cuidados usuais” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 19]	Adequado
Comparador	“Cuidados usuais” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 19]	Adequado
Taxa de desconto anual	“5% para custos e para efetividade” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 24]	Adequado
Desfechos de saúde	“Custos incrementais AVAQs incrementais AVGs incrementais Custo por AVAQ ganho (em reais) Custo por AVG ganho (em reais)” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 19]	Adequado
Mensuração da efetividade	“As curvas de sobrevida para o grupo de cuidados usuais foram derivadas a partir das curvas observadas para o grupo tratado com cabozantinibe, aplicando-se os HR específicos para cada desfecho e subgrupo, conforme os dados do estudo CABINET.⁷ Para o desfecho de SLP, foram utilizados os HRs observados para pNET (HR 0,23) e epNET (HR 0,38). Já para o desfecho de SG, foram considerados os HRs ajustados para crossover, com valores de 0,74 para pNET e 0,65 para epNET (Tabela 4).”	Parcialmente adequado

	“As curvas de SG utilizadas no modelo já incorporam a mortalidade por todas as causas, conforme os dados observados no estudo CABINET. Contudo, caso a mortalidade projetada pelas curvas de SG seja inferior à esperada com base nas probabilidades de mortalidade por idade (segundo a tábua de mortalidade de 2023, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE), o modelo está programado para substituir a estimativa modelada pela taxa da população geral.¹⁸ No caso base, no entanto, as curvas de SG resultaram em mortalidade consistentemente superior à da população geral, e, por isso, essa mecânica não foi ativada.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 27-28]	
Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utilidade)	“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, utilizando método de time trade-off. 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).²⁰” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 29]	Parcialmente adequado
Estimativa de recursos e custos	“foram considerados como custos da intervenção 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%” “foi utilizada abordagem de múltiplas indicações, aplicando o desconto proposto para a nova indicação de tratamento de tumores neuroendócrinos nas indicações já incorporadas do cabozantinibe. Para isso fez-se necessário estimar o consumo futuro do cabozantinibe para as indicações já incorporadas (câncer de células renais e de tireoide) e contrastar esse consumo com o volume esperado para uso no tratamento de NETs.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 30-31]	Parcialmente adequado
Unidade monetária	Real (R\$)	Adequado
Método de modelagem	“O modelo foi adaptado a partir de uma versão internacional desenvolvida pela Ipsen Farmacêutica,	Adequado

	com os ajustes necessários para 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. O modelo foi reprogramado em MS Excel para oferecer uma interface mais amigável e facilitar a auditoria de seus cálculos. Do modelo original, foram aproveitadas as parametrizações das curvas de desfechos clínicos para o cabozantinibe, conforme o estudo CABINET, bem como as estimativas do hazard ratio (HR) para SG ajustadas para crossover. A proporção de pacientes em cada estado de saúde foi calculada usando a área sob a curva (area under the curve, AUC), determinado pelas curvas de SLP e SG” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 20]	
Pressupostos do modelo	• “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. • Os valores de utilidade dependem do estado de saúde e não do tratamento recebido. • As curvas de SLP e SG do grupo placebo foram elaboradas a partir dos respectivos HR observados em relação ao cabozantinibe no estudo CABINET.⁷ 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” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, páginas 24-25]	Parcialmente adequado
Métodos analíticos	“A fim de testar a consistência do modelo a diferentes pressupostos e componentes estruturais, foi realizada análise de sensibilidade determinística de cenários. Nessa análise, foram avaliados os seguintes cenários: cenário sem aplicar correção de meio de ciclo; cenário sem taxa de desconto para custos e para utilidade; cenário sem considerar aumento do risco de óbito devido a hidradenite supurativa; cenário considerando utilidades não ajustadas para as normas brasileiras; cenário sem incluir desutilidade associada à cirurgia; cenário desconsiderando o ajuste para múltiplas indicações.” “Também foi realizada análise de sensibilidade probabilística (ASP), de forma a avaliar a consistência geral do modelo; foram configuradas 1.000	Adequado

	simulações, e em sua execução, todos os parâmetros variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura. Para a ASDU e para a ASP, a amplitude dos parâmetros foi estabelecida com base na dispersão observada em cada estudo fonte, sempre que possível, e recomendações da literatura; quando indisponíveis, foi considerada variabilidade relativa de 10%, 20% ou 50% em relação à medida ponto.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 36-37]	
Planilha (transparência e reprodutibilidade)	Anexo	Adequado

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente

- O PROPONENTE adotou distribuição de uso de cada uma das posologias de acordo com dados do estudo CABINET para os pacientes com tumores extrapancreáticos, o qual indica redução de dose de 66% dos pacientes, e mediana de 38,4 mg de dose. Foi atribuída a distribuição de dose de 34% em uso de 60 mg (população que não necessitou redução na dose), 17% em uso de 40 mg e 49% em uso de 20 mg, compatível com mediana de 38,4 mg reportada no estudo.
- 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 hazard ratios do CABINET, mesmo com ajuste para crossover, aumenta a incerteza das estimativas de benefício.
- Atualmente, há disponibilidade do cabozantinibe para carcinoma de células renais e carcinoma diferenciado de tireoide. Foi apresentado um cenário considerando abordagem de múltiplas indicações, utilizando modelo híbrido de precificação baseada nas interações entre indicações. O ajuste foi realizado com base na demanda atual de caixas para tratamento de células renais e carcinoma diferenciado de tireoide, estimada com base em dados confidenciais do PROPONENTE. O uso de dados confidenciais impede a avaliação crítica dos parâmetros considerados.

9.2 RESULTADOS

Quadro 26. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
-----------	------------	---------------------

Parâmetros do estudo	- Os parâmetros utilizados na análise do caso base, da análise de múltiplas indicações e na análise de sensibilidade foram informados em tabelas, assim como as fontes e distribuições de probabilidades usadas para representar incertezas, quando apropriado. - Foram aplicadas as razões de risco do estudo CABINET (SLP para pNET: 0,23; para epNET: 0,38; SG ajustada para crossover em pNET: 0,74; e em epNET: 0,65). - 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).	Adequado
Estimativa do custo e da efetividade incrementais	- Com o preço de cabozantinibe ajustado para múltiplas indicações, os custos totais acumulados ao longo do horizonte temporal do modelo foram apresentados na Tabela 17. Considerando a taxa de desconto de 5%, os custos totais foram apresentados na Tabela 18. - Com a taxa de desconto de 5% foram encontrados os resultados: - Para o braço cabozantinibe: - Custo de R\$ 414.401,32 1,832 AVAQs 2,882 AVGs - Para o braço cuidados usuais: - Custo de R\$ 213.078,40 1,183 AVAQs 1,925 AVGs	Parcialmente adequado

	• Diferença incremental ○ R\$ 201.322,92 ○ 0,649 AVAQs ○ 0,956 AVGs • Os resultados de custo efetividade incremental foram apresentados na Tabela 18: ○ R\$ 310.298,43 / AVAQ ○ R\$ 210.483,34 / AVG • Sem considerar o ajuste por múltiplas indicações ○ Custo incremental: R\$ 365.535 ○ RCEI: R\$ 563.398/AVAQ [Dados transferidos do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 41 e 45]	
Análise de sensibilidade	“Foi realizada ASDU assumindo como base o valor resultante da análise de custo-utilidade (AVAQ), de R\$ 310.298/AVAQ. Os parâmetros que possuíram maior variabilidade foram a taxa de desconto, o valor de SG ajustada para pNET e a variação de custos assistenciais.” “Os resultados da ASP foram consistentes com a análise observada no cenário base, apresentando RCUI mediano de R\$ 573.082/AVAQ (intervalo de credibilidade de 95% [ICr95%] R\$ 496.602/AVAQ a R\$ 693.438/AVAQ; Tabela 20). O modelo mostrou-se consistente, com convergência sendo obtida em torno de 170 simulações. Conforme plano de custo-utilidade incremental, constatou-se que todas as	Adequado

	simulações realizadas resultaram em maior custo e maior utilidade para cabozantinibe versus cuidados usuais.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_ Estudo de Avaliação Econômica – AES, página 42-43]	
Caracterização da heterogeneidade	Não apresentado	-

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente	
- Em relação à UAT 179, foi realizada atualização dos custos assistenciais conforme as atualizações do TISS que ocorreram no período. A estrutura do modelo permanece essencialmente inalterada. - A principal atualização foi a análise conforme a metodologia de múltiplas indicações que transforma o desconto concedido nas indicações já incorporadas em uma redução adicional do custo atribuído ao tratamento dos pacientes com tumores neuroendócrinos. - A análise de múltiplas indicações foi realizada com uso de informações confidenciais do PROPONENTE para ajuste do custo do tratamento com cabozantinibe, o que impede a avaliação crítica dos parâmetros considerados. - O resultado sem a análise de múltiplas indicações foi relatado como um dos cenários da análise de sensibilidade determinística univariada.	

Quadro 27. Diferença de custo da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Fármaco (terapia dupla)	Custo de tratamento	Diferença de custos
Cabozantinibe	R\$ 578.613,56	R\$ 365.535,16
Cuidados usuais	R\$ 213.078,40	

Quadro 28. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

Item	Efetividade de	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) - sem análise por múltiplas indicações					
Cabozantinibe	1,832	0,649	R\$ 578.613,56	R\$ 365.535,16	R\$ 563.398,29/AVAQ
Cuidados usuais	1,183	-	R\$ 213.078,40	-	-
Anos de vida ganhos (AVG) - sem análise por múltiplas indicações					
Cabozantinibe	2,882	0,956	R\$ 578.613,56	R\$ 365.535,16	R\$ 382.167,44/AVG
Cuidados usuais	1,925	-	R\$ 213.078,40	-	-

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente
• O custo do cabozantinibe foi atualizado considerando desconto comercial de 7,5% e de 1,5% aplicado para as apresentações de 60 mg e de 40 mg, respectivamente. • A principal atualização em relação à UAT 179 foi a análise conforme a metodologia de múltiplas indicações que transforma o desconto concedido nas indicações já incorporadas em uma redução adicional do custo atribuído ao tratamento dos pacientes com tumores neuroendócrinos. Quando considerada essa metodologia, a RCEI encontrada é R\$ 310.298,43/AVAQ e R\$ 210.483,34/AVG.

9.3 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Quadro 29. 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	Embora a avaliação econômica tenha demonstrado maior eficácia do cabozantinibe, as limitações

	ganho incremental de 0,649 AVAQs, e 0,956 AVGs associado a um custo incremental de R\$365.535,16. Isso resultou em uma RCEI de R\$563.398,29//AVAQ e de R\$382.167,44/AVG. Quando considerada a análise por múltiplas indicações, a RCEI encontrada é R\$310.298,43/AVAQ e R\$210.483,34/AVG.	metodológicas observadas comprometem a robustez dos resultados e restringem a generalização das conclusões. A principal limitação é o uso de dados confidenciais para ajuste da análise por múltiplas indicações.
Limitações	Não apresentadas.	O método de múltiplas indicações empregado pelo PROPONENTE é matematicamente compatível com uma forma reduzida da abordagem híbrida descrita por O'Donnell et al., 2020¹⁸. A economia projetada pela aplicação do novo preço às demais indicações foi calculada sem reconstruir os modelos completos para carcinoma de células renais e câncer de tireoide, tendo sido realizada a análise baseada apenas no custo do cabozantinibe ajustado. A referência adotada¹⁸ menciona o ajuste com base no tamanho de cada subpopulação considerada. O ajuste realizado pelo PROPONENTE considera a demanda projetada com base em dados confidenciais para as indicações incorporadas, e a projeção do market share considerado na AIO para a indicação em avaliação.

		A validade do ajuste depende diretamente das projeções de consumo utilizadas. Como tratam-se de dados mantidos em sigilo, não foi possível reproduzir ou validar as estimativas adotadas. Ademais, a magnitude das estimativas não foi explorada nas análises de sensibilidade ou em análises de cenários considerando, por exemplo, estimativas epidemiológicas.
Generalização dos achados Implicações para a prática	Não apresentado.	Sem comentários adicionais.

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
• O custo do cabozantinibe foi atualizado considerando desconto comercial de 7,5% e de 1,5% aplicado para as apresentações de 60 mg e de 40 mg, respectivamente. • A principal atualização em relação à UAT 179 foi a análise conforme a metodologia de múltiplas indicações que transforma o desconto concedido nas indicações já incorporadas em uma redução adicional do custo atribuído ao tratamento dos pacientes com tumores neuroendócrinos.

9.4 ELEMENTOS PÓS-TEXTO

Quadro 30. 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
Sem comentários

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

10. 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 orçamentário³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

10.1 MÉTODOS

Quadro 31. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e dos pareceristas).

Parâmetros	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
<i>Informações Gerais</i>			
Software utilizado	[Microsoft Excel®]	Adequado	Microsoft Excel®
Modelo	Dinâmico	Adequado	Estático
Perspectiva	Saúde suplementar brasileira	Adequado	Saúde suplementar
Horizonte temporal	5 anos	Adequado	5 anos
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
Tecnologia	Cabozantinibe	Adequado	Cabozantinibe
Comparador	Cuidados usuais	Adequado	Cuidados usuais
Cenários	Cenário atual: Não há incorporação de cabozantinibe para essa população, que recebe apenas tratamento de suporte oncológico, sem terapia anti-tumoral. Cenário alternativo: Possibilidade de uso de cabozantinibe em pacientes com tumores neuroendócrinos localmente avançados ou metastáticos, após uso de pelo menos duas terapias prévias. O desconto ofertado para cabozantinibe incidirá sobre outras indicações para as quais o	Adequado	• Cenário referência: cuidados usuais, sem terapia anti-tumoral • Cenário projetado: com cabozantinibe + cuidados usuais

	medicamento já está em uso na saúde suplementar, gerando economia.		
Participação no mercado	“(…) nesta análise, foi considerada taxa de adoção como 40% no ano 1, com incremento linear de 10% ao ano, atingindo 80% no quinto ano. Cenários alternativos foram simulados com adoção de 30% a 70% e de 50% a 90%.” [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20262000367_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO, página 24]	Inadequado	Os pareceristas adotaram um cenário de incorporação mais agressivo, com taxa inicial de 70% e aumento anual de 5%, até atingir 90%.
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	▫ Projeção da população adulta brasileira (IBGE) ▫ Cobertura da saúde suplementar: 25,44% ▫ Prevalência de tumores neuroendócrinos: 1,76 casos por 100.000 habitantes ▫ Incidência de tumores neuroendócrinos: 0,81 casos por 100.000 habitantes ▫ Proporção de pacientes com tumor avançado: 79,3% ▫ Proporção de pacientes com progressão ao tratamento: 32,9% ▫ População com tumores pancreáticos: 12,8% ▫ População com tumores extrapancreáticos: 87,2% [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20262000637_Estud	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 2026 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.

	o de Análise de Impacto Orçamentário_AIO]		
Subgrupos	-	Adequado	-
Custos			
Componentes e fontes (tecnologia)	“Os parâmetros de custos da AIO tiveram origem no modelo de avaliação econômica, especificados ano a ano.” [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20262000637_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO, página 24]	Inadequado	O custo do cabozantinibe foi definido com base no PF, com a aplicação de 18% de ICMS, publicada pela CMED, em 08/2026. Foi aplicado o desconto de 7,5% na apresentação de 60 mg e de 1,5% na apresentação de 40 mg.
Componentes e fontes (comparadores)	“Os parâmetros de custos da AIO tiveram origem no modelo de avaliação econômica, especificados ano a ano.” [Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20262000637_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO] Dentro desses cuidados usuais, o PROPONENTE incluiu: • Consultas e exames de seguimento; • Tratamentos de suporte (incluindo análogos de somatostatina, quando aplicável); • Custos decorrentes da progressão e do tratamento paliativo; • Eventos adversos	Inadequado	Os PARECERISTAS não atribuíram custos ao comparador, pois os pacientes em ambos os grupos receberam os mesmos cuidados usuais.
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

- 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 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.
- 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.
- 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 PROPONENTE apresentou uma análise de cenário de múltiplas indicações. Foi calculada a potencial economia do desconto oferecido nas apresentações adquiridas para tratamento dos pacientes de câncer renal e de tireoide, indicações já incorporadas ao Rol da ANS. A economia foi reduzida no impacto orçamentário incremental do cenário projetado.

Quadro 32. Estimativa da população elegível (versão do proponente e dos pareceristas).

Proponente		Pareceristas	
Ano	População	Ano	População
Ano 1	281	Ano 1	283
Ano 2	90	Ano 2	90
Ano 3	90	Ano 3	90

Ano 4	91	Ano 4	91
Ano 5	92	Ano 5	92
Total	643	Total	645
Média anual	129	Média anual	129

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo proponente

- O PROPONENTE replicou a metodologia descrita no estudo de Pujatti et al. (2024)¹⁹, 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.
- No modelo do PROPONENTE foram incluídos tanto os casos prevalentes (192 pacientes em 2026, representando a demanda reprimida) quanto os casos incidentes anuais (média de 90 novos por ano).

Quadro 33. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
-------------------	-------	-------	-------	-------	-------

Com cabozantinibe	0%	0%	0%	0%	0%
Sem cabozantinibe	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com cabozantinibe	40%	50%	60%	70%	80%
Sem cabozantinibe	60%	50%	40%	30%	20%

Quadro 34. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com cabozantinibe	0%	0%	0%	0%	0%
Sem cabozantinibe	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com cabozantinibe	70%	75%	80%	85%	90%
Sem cabozantinibe	30%	35%	20%	15%	10%

Quadro 35. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Proponente		Pareceristas	
Ano	População	Ano	População
Ano 1	112	Ano 1	198
Ano 2	157	Ano 2	67
Ano 3	211	Ano 3	72
Ano 4	275	Ano 4	77
Ano 5	348	Ano 5	82

Total	1.104	Total	497
Média anual	221	Média anual	99

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente

- 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.

10.2 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

- Em relação aos custos, o PROPONENTE reconhece que não há comparador ativo e atribui custos aos cuidados usuais. Os PARECERISTAS não atribuíram custos ao comparador, pois os pacientes em ambos os grupos receberam os mesmos cuidados usuais. Essa abordagem é mais conservadora e está alinhada à adotada pelo PROPONENTE.
- 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.

- 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 PROPONENTE apresentou uma análise de cenário de múltiplas indicações. Foi calculada a potencial economia do desconto oferecido nas apresentações adquiridas para tratamento dos pacientes de câncer renal e de tireoide, indicações já incorporadas ao Rol da ANS. A economia foi reduzida no impacto orçamentário incremental do cenário projetado.
- Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo PROPONENTE, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja subestimado. Por este motivo foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS, utilizando como parâmetros e fontes de dados os disponíveis no Quadros 31 (quarta coluna).

Quadro 36. Resumo dos resultados da AIO

Critério	AIO Proponente	Comentário sobre a AIO proponente	AIO do relatório
Preço da tecnologia	• R\$ 44.065,44 por caixa de 30 comprimidos de 60 mg • R\$ 44.065,44 por caixa de 30 comprimidos de 40 mg • R\$ 22.368,24 por caixa de 30 comprimidos de 20 mg	Parcialmente adequado	• R\$ 44.052,32 por caixa de 30 comprimidos de 60 mg (valor com desconto de 7,5%) • R\$ 44.065,44 por caixa de 30 comprimidos de 40 mg (valor com desconto de 1,5%) • R\$ 22.368,24 por caixa de 30 comprimidos de 20 mg
Impacto por cenário	Cenário base Atual: sem cabozantinibe Acumulado em 5 anos R\$ 114.844.733 (média anual de R\$ 22.968.947) Projetado: com cabozantinibe R\$ 217.719.555 (média anual de R\$43.543.911)	Inadequado	Atual: sem cabozantinibe Acumulado de 5 anos: R\$ 0,00 (média anual R\$ 0,00) Projetado 1: com cabozantinibe Acumulado de 5 anos: R\$ 266.423.453,11 (média anual R\$ 53.284.690,62)
Impacto incremental	Cenário base R\$ 102.874.821 (média anual de R\$ 20.574.964)	Inadequado	Acumulado de 5 anos: R\$ 266.423.453,11 (média anual

	Cenário considerando múltiplas indicações R\$ 44.939.489 (média anual de R\$ 8.987.898)		R\$ 53.284.690,62)
Caracterização da incerteza	“Para identificar as variáveis com maior impacto nos resultados do modelo, foi realizada análise de sensibilidade determinística univariada. Foram considerados nesta análise os principais parâmetros relacionados à estimativa da população, incluindo parâmetros de epidemiologia e parâmetros clínicos.” [Texto adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20262000637_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO, página 24]	Adequado	Sem comentários adicionais

Quadro 37. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e dos pareceristas).

Proponente			
Custo	pNET	epNET	Referência
Cabozantinibe			
2027	R\$ 357.412,44	R\$ 310.491,81	Análise econômica
2028	R\$ 159.776,08	R\$ 105.373,89	Análise econômica
2029	R\$ 92.838,65	R\$ 50.890,52	Análise econômica
2030	R\$ 62.082,63	R\$ 30.506,39	Análise econômica
2031	R\$ 45.790,02	R\$ 21.063,44	Análise econômica
Cuidados usuais			
2027	R\$ 93.617,25	R\$ 92.732,87	Análise econômica
2028	R\$ 70.065,05	R\$ 51.265,29	Análise econômica
2029	R\$ 53.691,92	R\$ 26.403,73	Análise econômica

2030	R\$ 41.090,32	R\$ 14.681,24	Análise econômica
2031	R\$ 31.444,33	R\$ 8.914,11	Análise econômica
Pareceristas			
Custo	Valor	Valor com desconto	Referência
Cabozantinibe (60 mg) - caixa de 30 comprimidos	R\$ 47.624,13	R\$ 44.052,32 (desconto de 7,5%)	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18% (08/2026)
Cabozantinibe (40 mg) - caixa de 30 comprimidos	R\$ 44.736,49	R\$ 44.065,44 (desconto de 1,5%)	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18% (08/2026)
Cabozantinibe (20 mg) - caixa de 30 comprimidos	R\$ 22.368,24	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18% (08/2026)

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados
• O PROPONENTE calculou os custos do cabozantinibe com base na tabela CMED de 06/2026. Apesar do preço lista do cabozantinibe não ter sofrido alteração entre junho e agosto, os PARECERISTAS recalcularam o custo com base na tabela CMED de 08/2026 e no percentual de desconto indicado pelo PROPONENTE, tendo sido identificada uma diferença mínima. • 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 incluíam consultas, exames e uso de análogos de somatostatina. • 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, conseqüentemente, 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, por outro lado, consideraram apenas o custo de aquisição do medicamento, entendendo que os demais custos estariam igualmente presentes no cenário de cuidado usual.
- 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. Este tempo foi adotado devido à variabilidade de exposição ao tratamento nos grupos de tumores pancreáticos (8,3 meses - intervalo de 0,5 a 39,6 meses) e extrapancreáticos (5,5 meses - intervalo de 0,2 a 32,4 meses), e à amplitude desses dados, que indicam que o tratamento pode ser inferior a um mês, assim como pode ultrapassar dois anos.

Proponente		
Período	Cenário de Referência	Cenário projetado
2027	R\$ 26.049.621	R\$ 51.150.408
2028	R\$ 23.379.723	R\$ 39.985.758
2029	R\$ 21.584.179	R\$ 39.290.925
2030	R\$ 21.045.349	R\$ 41.504.214
2031	R\$ 22.785.862	R\$ 45.788.249
Total	R\$ 114.844.733	R\$ 217.719.555
Pareceristas		
Período	Cenário de Referência	Cenário projetado
2027	R\$ -	R\$ 105.993.154,80
2028	R\$ -	R\$ 36.054.481,44
2029	R\$ -	R\$ 38.736.764,53
2030	R\$ -	R\$ 41.450.501,49
2031	R\$ -	R\$ 44.188.550,86
Total	R\$ -	R\$ 266.423.453,11

Quadro 38. Impacto orçamentário total (versão do proponente e dos pareceristas).

Comentários sobre o impacto orçamentário total
Sem comentários adicionais.

Quadro 39. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e dos pareceristas).

Proponente		
Período	Cenário projetado	Cenário projetado - múltiplas indicações
2027	R\$ 25.100.787	R\$ 14.537.706
2028	R\$ 16.606.035	R\$ 5.470.129
2029	R\$ 17.706.746	R\$ 6.065.571
2030	R\$ 20.458.865	R\$ 8.365.713
2031	R\$ 23.002.387	R\$ 10.500.371
Total	R\$ 102.874.821	R\$ 44.939.489
Médio	R\$ 20.574.964	R\$ 8.987.898
Pareceristas		
Período	Cenário projetado	Cenário projetado - múltiplas indicações
2026	R\$ 105.993.154,80	R\$ 104.155.308,59
2027	R\$ 36.054.481,44	R\$ 34.298.179,79
2028	R\$ 38.736.764,53	R\$ 37.062.007,44
2029	R\$ 41.450.501,49	R\$ 39.857.288,97
2030	R\$ 44.188.550,86	R\$ 42.676.882,90
Total	R\$ 266.423.453,11	R\$ 258.049.667,69
Médio	R\$ 53.284.690,62	R\$ 51.609.933,54

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental

- As principais divergências entre as análises do PROPONENTE e dos PARECERISTAS concentram-se nos componentes de custo incorporados ao modelo e no *market share* 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.
- O PROPONENTE apresentou uma análise de cenário de múltiplas indicações. Foi calculada a potencial economia do desconto oferecido nas apresentações adquiridas para tratamento dos pacientes de câncer renal e de tireoide, indicações já incorporadas ao Rol da ANS. A economia foi reduzida no impacto orçamentário incremental do cenário projetado. O método de múltiplas indicações empregado pelo PROPONENTE é matematicamente compatível com uma forma reduzida da abordagem híbrida descrita por O'Donnell et al., 2020¹⁸. A economia projetada pela aplicação do novo preço às demais indicações foi calculada sem reconstruir os modelos completos para carcinoma de células renais e câncer de tireóide, tendo sido realizada a análise baseada apenas no custo do cabozantinibe ajustado. A referência adotada¹⁸ menciona o ajuste com base no tamanho de cada subpopulação considerada. O ajuste realizado pelo PROPONENTE considera a demanda projetada com base em dados confidenciais para as indicações incorporadas, e a projeção do market share considerado na AIO para a indicação em avaliação.
- A validade do ajuste depende diretamente das projeções de consumo utilizadas. Como tratam-se de dados mantidos em sigilo, não foi possível reproduzir ou validar as estimativas adotadas. Ademais, a magnitude das estimativas não foi explorada nas análises de sensibilidade ou em análises de cenários considerando, por exemplo, estimativas epidemiológicas.
- Os PARECERISTAS, utilizando estimativas de consumo do TISS para 2024 e 2025, realizaram projeções de consumo para as demais indicações do cabozantinibe atualmente incorporadas ao Rol (carcinoma de células renais e câncer de tireoide). A partir dessa projeção, estimou-se a economia decorrente do desconto de 1,5% para a apresentação de 40 mg e de 7,5% para a de 60 mg nessas outras indicações. Foi apresentado o impacto orçamentário considerando esse cenário de economia estendida a múltiplas indicações.

- Os PARECERISTAS estimaram que a média de consumo anual e o consumo total do cabozantinibe, por apresentação, entre 2027-2031 seria de:
 - Cabozantinibe 20 mg: média de 633 caixas por ano; total em cinco anos estimado em 3.165.
 - Cabozantinibe 40 mg: média de 521 caixas por ano; total em cinco anos estimado em 2.605.
 - Cabozantinibe 60 mg: média de 371 caixas por ano; total em cinco anos estimado em 1.855.
- O PROPONENTE estimou que média de consumo anual e o consumo total do cabozantinibe, por apresentação, entre 2027-2031 seria de:
 - Cabozantinibe 20 mg: média de 4.407 caixas por ano; total em cinco anos estimado em 22.035.
 - Cabozantinibe 40 mg: média de 4.315 caixas por ano; total em cinco anos estimado em 21.574.
 - Cabozantinibe 60 mg: média de 2.442 caixas por ano; total em cinco anos estimado em 12.212.
- As diferenças entre as estimativas de consumo apresentadas pelo PROPONENTE e pelos PARECERISTAS decorrem das fontes de dados utilizadas. O PROPONENTE utilizou dados confidenciais, enquanto os PARECERISTAS utilizaram informações do TISS, referentes ao período de 2024 e 2025, obtidas a partir dos dados assistenciais enviados pelas operadoras à ANS.

10.3 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Quadro 40. 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\$ 102.874.821 (média anual de R\$ 44.939.489) 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. O impacto orçamentário

	em comparação com cuidado usual, considerando uma difusão do cabozantinibe de 40% a 80% e média de população elegível de aproximadamente 221 pacientes por ano. No cenário de múltiplas indicações, o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 20.574.964 (média anual de R\$ 8.987.898) no período de cinco anos.	incremental, considerando a introdução do cabozantinibe na perspectiva da saúde suplementar, foi de R\$ 266.423.453,11 (média anual de R\$ 53.284.690,62) em comparação ao cenário atual. Essa estimativa considerou uma taxa de difusão do cabozantinibe de 70% a 90% uma média de 129 pacientes elegíveis por ano no período de cinco anos. No cenário de múltiplas indicações, o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 258.049.667,69 (média anual de R\$ 51.609.933,54) no período de cinco anos.
Limitações	“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.” [Texto adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20262000637_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO, página 34]	O método de múltiplas indicações empregado pelo PROPONENTE é matematicamente compatível com uma forma reduzida da abordagem híbrida descrita por O'Donnell et al., 2020¹⁷. A economia projetada pela aplicação do novo preço às demais indicações foi calculada sem reconstruir os modelos completos para carcinoma de células renais e câncer de tireoide, tendo sido realizada a análise baseada apenas no custo do cabozantinibe ajustado. A referência adotada¹⁷ menciona o ajuste com base no tamanho de cada subpopulação considerada. O ajuste realizado pelo PROPONENTE considera a demanda projetada com base em dados confidenciais para as indicações

		incorporadas, e a projeção do market share considerado na AIO para a indicação em avaliação. A validade do ajuste depende diretamente das projeções de consumo utilizadas. Como tratam-se de dados mantidos em sigilo, não foi possível reproduzir ou validar as estimativas adotadas. Ademais, a magnitude das estimativas não foi explorada nas análises de sensibilidade ou em análises de cenários considerando, por exemplo, estimativas epidemiológicas. De forma complementar, realizou-se uma estimativa de impacto orçamentário considerando as múltiplas indicações. Para estimar as projeções de consumo do cabozantinibe nas demais indicações, utilizaram-se os dados de consumo do TISS referentes aos anos de 2024 e 2025.
Generalização dos achados Implicações para a prática	Não apresentado	Sem comentários adicionais

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente

- Sem comentários adicionais.

10.4 ELEMENTOS PÓS-TEXTO

Quadro 41. 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.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

11.1 AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Quadro 42. Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	Proponente	Pareceristas
CDA-AMC, Canadá https://www.cda-amc.ca/	“O CDA-AMC avaliou cabozantinibe para tumores neuroendócrinos pancreáticos e extrapancreáticos localmente avançados ou metastáticos que progrediram após primeira linha de tratamento. A agência concluiu pela recomendação da tecnologia para essa indicação com reembolso condicionado.” [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_PTC - Revisão Sistemática, página 92]	Acesso em: 21/08/2026 Status: recomendado O CDA analisou a tecnologia e recomenda o reembolso mediante comprovação das seguintes condições: o grau do tumor deve ser compatível com os graus 1 a 3 da classificação da OMS; deve haver documentação histológica de tumor neuroendócrino com sítio primário no pâncreas, trato gastrointestinal, pulmão, timo, outro ou desconhecido; o paciente deve ter tido progressão da doença ou efeitos colaterais inaceitáveis após pelo menos uma terapia prévia que não seja um análogo da somatostatina; e o estado de desempenho deve ser bom. Pode ser necessária uma redução de preço para o cabozantinibe. A análise considerou um ECR (CABINET), o qual comparou o cabozantinibe ao placebo. [cabozantinib CDA-AMC]
Conitec, Brasil http://conitec.gov.br	Não apresentado	Acesso em: 21/08/2026 Status: não avaliado Não foi avaliada a incorporação do cabozantinibe no SUS para tumores neuroendócrinos condição até o momento.
NICE, Inglaterra www.nice.org.uk	“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.	Acesso em: 21/08/2026 Status: em avaliação Idem ao proponente. [Cabozantinibe NICE]

	A avaliação segue o processo de Avaliação Única de Tecnologia (STA – Single Technology Appraisal. A primeira versão do documento, elaborada em outubro de 2025, apresentou recomendação preliminar contrária à incorporação da tecnologia. Posteriormente, em novembro de 2025, ocorreu a segunda reunião do comitê para elaboração da recomendação final, a partir das considerações adicionais do público e demais partes interessadas.” [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_PTC - Revisão Sistemática, página 92]	
PBS, Austrália https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home	“PBAC recomendou o uso de cabozantinibe para pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos ou extrapancreáticos bem diferenciados irresssecáveis ou metastáticos, que apresentaram progressão após pelo menos uma terapia sistêmica prévia (além de SSA). A aprovação foi condicionada a ajustes aos fluxogramas atuais de tratamento, prevendo alterações nas indicações de sunitinibe e everolimo em tumores neuroendócrinos pancreáticos – a fim de evitar seu uso após progressão com cabozantinibe -, e permitindo o uso concomitante de SSA com cabozantinibe em tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos não funcionantes.” [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_PTC - Revisão Sistemática, página 92]	Acesso em: 21/08/2026 Status: recomendado O PBAC recomendou o cabozantinibe para o tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos extra-pancreáticos bem diferenciados (TNEep) ou pancreáticos (TNEp) irresssecáveis ou metastáticos, que progrediram após pelo menos uma terapia sistêmica prévia, exceto um análogo de somatostatina (SSA). A recomendação de incorporação do PBAC baseou-se, entre outros aspectos, na sua avaliação de que o custo-efetividade geral (considerando as diversas análises de custo-utilidade e abordagens de minimização de custos apresentadas) seria aceitável com uma redução de preço, utilizando parâmetros revisados para embasar as avaliações econômicas. [Cabozantinib PBAC]
SMC, Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/Home	“Não há registro de avaliação de cabozantinibe para tumores neuroendócrinos.”	Acesso em: 21/08/2026 Status: recomendado O cabozantinibe foi recomendado para o tratamento de pacientes

	[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_PTC - Revisão Sistemática, página 92]	adultos com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos (epNET) e pancreáticos (pNET) bem diferenciados, irresssecáveis ou metastáticos, que apresentaram progressão da doença após pelo menos uma terapia sistêmica anterior, exceto análogos da somatostatina. O uso é restrito a pacientes que, de outra forma, seria considerada a melhor terapia de suporte. Em um estudo de fase III, o tratamento com cabozantinibe resultou em melhora na sobrevida livre de progressão nas coortes de epNET e pNET, em comparação com o placebo; este último foi considerado um parâmetro substituto para a melhor terapia de suporte. Não foram apresentadas evidências comparativas diretas com outros tratamentos ativos. A recomendação aplica-se apenas no contexto de um acordo aprovado de Esquema de Acesso do Paciente (PAS) do NHSScotland que proporcione os resultados de custo-efetividade nos quais a decisão se baseou, ou de um PAS/preço de lista equivalente ou inferior. A recomendação leva em consideração as opiniões expressas em uma reunião de Engajamento de Pacientes e Médicos (PACE). [Cabozantinib SMC]
HAS, França has-sante.fr	“Não há registro de avaliação de cabozantinibe para tumores neuroendócrinos.” [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_PTC - Revisão Sistemática, página 92]	Acesso em: 21/08/2026 Status: Inacessibilidade do site - Não foi possível confirmar se há ou não avaliação do cabozantinibe na PBS para a condição avaliada. [HAS]

KCE, Bélgica https://socialsecurity.belgium.be/fr/reseau/centre-federal-dexpertise-des-soins-de-sante-kce	“A KCE concluiu pela recomendação e reembolso do cabozantinibe para tratamento de adultos com tumores neuroendócrinos extra pancreáticos ou pancreáticos bem diferenciados, não ressecáveis ou metastáticos, após progressão de ao menos uma terapia sistêmica prévia, além de SSA.” [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_PTC - Revisão Sistemática, página 92]	Acesso em: 21/08/2026 Status: Inacessibilidade do site - Não foi possível confirmar se há ou não avaliação do cabozantinibe na PBS para a condição avaliada. [KCE]
ZIN, Holanda https://www.zorginstituutnederland.nl/	“Não há registro de avaliação de cabozantinibe para tumores neuroendócrinos.” [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000637_PTC - Revisão Sistemática, página 92]	Acesso em: 21/08/2026 Status: não avaliado Não foi localizada a avaliação do cabozantinibe no ZIN para tumores neuroendócrinos condição até o momento.

CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; KCE: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé; 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); ZIN: Zorginstituut Nederland

11.2 CONSIDERAÇÕES SOBRE A IMPLEMENTAÇÃO

Não há.

11.3. CONCLUSÕES

As evidências são oriundas de um ECR (CABINET)¹⁶ que **comparou o cabozantinibe ao placebo** em pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos e pancreáticos. O ECR¹⁶ possui certeza de evidência variando de moderada a muito 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 - mediana de sobrevida de 21,9 (IC 95% 18,8 a 30,4) meses no grupo cabozantinibe e de 19,7 (IC 95% 14,2 a 30,0) meses no grupo placebo/ pNET: HR 0,95; IC 95% 0,45 a 2,00 - mediana de sobrevida de 40,0 (31,3-NE) meses no grupo cabozantinibe e de 31,1 (23,4-

NE) meses no grupo placebo). 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 provavelmente reduz o risco de progressão da doença quando comparado ao placebo (epNET: HR 0,38; IC 95% 0,25 a 0,59 - mediana de sobrevida livre de progressão de 8,4 (IC 95% 7,6 a 12,7) meses no grupo cabozantinibe e de 3,9 (IC 95% 3,0 a 5,7) meses no grupo placebo/ pNET: HR 0,23; IC 95% 0,12 a 0,42 - mediana de sobrevida livre de progressão de 13,8 (IC 95% 9,2 a 18,5) meses no grupo cabozantinibe e de 4,4 (IC 95% 3,0 a 5,9) meses no grupo placebo). A certeza da evidência foi classificada como moderada devido às limitações metodológicas.

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 graves limitações metodológicas.

Eventos adversos graves cabozantinibe versus placebo:

- O cabozantinibe pode aumentar o risco de eventos adversos graves quando comparado ao placebo. (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 baixa devido às limitações metodológicas.

Quaisquer eventos adversos cabozantinibe versus placebo:

- O cabozantinibe pode aumentar o risco de quaisquer eventos adversos quando comparado ao placebo (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 baixa devido às limitações metodológicas.

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.

A magnitude e direção do efeito do desfecho da sobrevida livre de progressão foram compatíveis com diferença estatisticamente significativa e certeza da evidência moderada. Portanto, é

provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Para os desfechos de segurança, a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito observada.

Para os desfechos de sobrevida global e qualidade de vida, as estimativas numéricas são limitadas e futuros estudos podem mudá-las substancialmente.

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), taxa de desconto anual de 5% e análise por múltiplas indicações.

Segundo a análise do PROPONENTE, cabozantinibe apresentou custo total de R\$ 578.613,56, e efetividade de 1,832 AVAQ e 2,882 AV, em comparação com cuidados usuais que apresentam custo de R\$ 213.078,40 com 1,183 AVAQ e 1,925 AV. O uso de cabozantinibe, em comparação aos cuidados usuais, proporciona um ganho incremental de 0,649 AVAQs, e 0,956 AVGs associado a um custo incremental de R\$ 365.535,16. Isso resultou em uma RCEI de R\$ 563.398,29//AVAQ e de R\$ 382.167,44/AVG.

A principal atualização em relação à UAT 179 foi a análise conforme a metodologia de múltiplas indicações que transforma o desconto concedido nas indicações já incorporadas em uma redução adicional do custo atribuído ao tratamento dos pacientes com tumores neuroendócrinos. Quando considerada essa metodologia, a RCEI encontrada é R\$ 310.298,43/AVAQ e R\$ 210.483,34/AVG.

Embora a avaliação econômica tenha demonstrado maior eficácia do cabozantinibe, as limitações metodológicas observadas comprometem a robustez dos resultados e restringem a generalização das conclusões. A principal limitação é o uso de dados confidenciais para ajuste da análise por múltiplas indicações.

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. O impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do cabozantinibe na perspectiva da saúde suplementar, foi de R\$ 266.423.453,11 (média anual R\$ 53.284.690,62) em comparação ao cenário atual. Essa estimativa considerou uma taxa de difusão do cabozantinibe de 70% a 90% uma média de 129 pacientes elegíveis por ano no período de cinco anos. No cenário de múltiplas indicações, o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 258.049.667,69 (média anual de R\$ 51.609.933,54) no período de cinco anos.

13. 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, et al, editor(s). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Disponível em: www.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 24 de agosto de 2026]. 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 24 de agosto de 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00940225?cond=NCT00940225&rank=1>
 13. NCT04412629. Cabozantinib in High Grade Neuroendocrine Neoplasms. *ClinicalTrials.gov*; 2025 [citado em 24 de agosto de 2026]. 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 24 de agosto de 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05263050?cond=NCT05263050&rank=1>

15. NCT05773274. Comparing Retreatment of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT Versus the Usual Treatment in Patients With Metastatic Unresectable Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors, NET RETREAT Trial. ClinicalTrials.gov; 2024 [citado em 24 de agosto de 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05773274>

16. 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 24 de agosto de 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03375320>
- g. World Health Organization. ICTRP search portal: NCT03375320: testing cabozantinib in patients with advanced pancreatic neuroendocrine and carcinoid tumors [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2026 [citado em 24 de agosto de 2026]. Disponível em: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03375320>
- h. Strosberg V, Zemla T, Geyer S, Pulsipher S, Behr SS, Raj NP, et al. Efficacy and safety of cabozantinib (CABO) for advanced Grade 3 (G3) neuroendocrine tumours (NETs) after progression on prior therapy: subgroup analysis of the phase III CABINET trial (Alliance A021602). In: 22nd Annual ENETS Conference; 2025 Mar 5-7; Krakow, Poland. 2025.
- i. Wolin EM, Zemla T, Geyer S, Strosberg JR, Halfdanarson TR, Trikalinos N, et al. 1712P Efficacy and safety of cabozantinib (CABO) for advanced lung and thymic neuroendocrine tumors (NET) after progression on prior therapy: subgroup analysis of phase III CABINET trial (Alliance A021602). Ann Oncol. 2025;36(Suppl 2):S945.
- j. 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;392(7):653-665. doi: 10.1056/NEJMoa2403991.
- k. Strosberg JR, Zemla T, Geyer S, Pulsipher S, Ou FS, Behr S, Raj N, Vijayvergia N, Dasari A, O'Reilly EM, Meyerhardt JA, Wolin EM, Halfdanarson TR, Chan JA. Cabozantinib for advanced grade 3 neuroendocrine tumors: subgroup analysis of the phase 3 CABINET trial (Alliance A021602). Endocr Relat Cancer. 2026;33(1):e250415. doi: 10.1530/ERC-25-0415.
- l. Trikalinos N, Geyer SM, Zemla T, Strosberg JR, Wolin EM, Halfdanarson TR, et al. 4178 Poster Session: Efficacy and safety of cabozantinib (CABO) in advanced neuroendocrine tumors (NET) according to hormone functional status: subgroup analysis of phase 3 CABINET trial (Alliance A021602). In: Gastrointestinal Cancer-Gastroesophageal, Pancreatic, and Hepatobiliary; 2026.

17. Murad MH, Neumann I, Brozek J, Langendam M, Dahm P, Schünemann HJ. Imprecision. In: Neumann I, Schünemann H, editors. The GRADE Book. Version 1.0. Milan: GRADE Working Group; 2024 [Atualizado em Set 2024; citado em 17 Set]. Disponível em: <https://book.gradepro.org/>
18. O'Donnell H, McCullagh L, Barry M, Walsh C. The Interaction between Price Negotiations and Heterogeneity: Implications for Economic Evaluations. *Med Decis Making*. 2020;40(2):144-155. doi: 10.1177/0272989X19900179.
19. 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