



# Avaliação econômica em saúde

**Cabozantinibe (Cabometyx®) para tumores  
neuroendócrinos localmente avançados ou  
metastáticos**

**Proponente: Beaufour Ipsen Farmacêutica**

26 de junho de 2026

# **Cabozantinibe (Cabometyx®) para tumores neuroendócrinos localmente avançados ou metastáticos**

**Proponente: Beaufour Ipsen Farmacêutica**

**Autores: Nayê Balzan Schneider, Maicon Falavigna e Celina Borges Migliavaca<sup>a</sup>**

---

<sup>a</sup> Inova HTA - Inova Evidência em Saúde e Acesso a Mercado

## **Cabozantinibe (Cabometyx®) para tumores neuroendócrinos localmente avançados ou metastáticos**

**Autores:** Atuaram como autores do documento, na condição de representantes da empresa Inova Evidência em Saúde e Acesso a Mercado LTDA (Inova HTA): Nayê Balzan Schneider, Maicon Falavigna e Celina Borges Migliavaca.

**Revisores:** Atuaram como revisores do documento, na condição de representantes da Beaufour Ipsen Farmacêutica: Mario Saggia e Leandro Alves.

**Declaração:** A avaliação econômica em saúde foi desenvolvida pelos sócios-diretores Celina Borges Migliavaca e Maicon Falavigna, pela gerente de avaliação de tecnologias em saúde Nayê Balzan Schneider. A empresa recebeu honorários para a realização do referido projeto, possuindo independência técnica para o desenvolvimento deste documento, a partir de questão de pesquisa e proposta de incorporação definida pela contratante. O contratante não interferiu no processo de busca, seleção, extração de dados, síntese e avaliação da qualidade da evidência. Todas as análises foram realizadas com base em informações publicamente disponíveis. A veracidade das informações apresentadas pode ser verificada em contato com o autor através do e-mail [contato@inovamedical.com.br](mailto:contato@inovamedical.com.br).

### FICHA CATALOGRÁFICA

---

Inova HTA  
I58 Cabozantinibe (Cabometyx®) para tumores neuroendócrinos localmente avançados ou metastáticos / Nayê Balzan Schneider, Maicon Falavigna e Celina Borges Migliavaca. — Rio Grande do Sul: Inova HTA, 2026.  
56 p. : il. color.

Avaliação Econômica em Saúde – Beaufour Ipsen Farmacêutica.

Revisado por: Mario Saggia e Leandro Alves

1. Cabozantinibe. 2. Neoplasias neuroendócrinas. 3. Quimioterapia antineoplásica. 4. Avaliação Econômica em Saúde. I. Schneider, Nayê Balzan. II. Falavigna, Maicon. III. Migliavaca, Celina Borges. IV. Saaggia, Mario. V. Alves, Leandro VI. Título.

CDD: 616.994  
CDU: 616-006.6

## SUMÁRIO EXECUTIVO

**CONTEXTO REGULATÓRIO NA SAÚDE SUPLEMENTAR:** Atualmente, o cabozantinibe possui três indicações de uso incorporadas ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar, o tratamento de carcinoma de células renais (primeira e segunda linha) e do carcinoma diferenciado de tireoide. Entre novembro de 2025 e janeiro de 2026, na Unidade de Análise Técnica (UAT) número 179 da ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar), foi avaliada uma nova indicação de inclusão do cabozantinibe para tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irresssecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias. No entanto, a recomendação de incorporação foi desfavorável. Desde a finalização do processo de avaliação houve avanços na publicação de evidências que sustentam o benefício clínico do tratamento com cabozantinibe para tumores neuroendócrinos, entre elas, publicações de eficácia e segurança que corroboram o observado no estudo pivotal, recomendações em diretrizes clínicas de sociedades nacionais e internacionais e decisões de incorporação da tecnologia por agências de ATS (avaliação de tecnologias em saúde). Entre as recomendações de diretrizes, destaca-se a atualização da SBOC (Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica) para tumores neuroendócrinos bem diferenciados, com recomendação do uso de cabozantinibe para tumores pancreáticos, gastrointestinais e pulmonares com nível de evidência alto e força de recomendação classificada como forte. A partir desta atualização, cabozantinibe eleva sua pontuação no Índice de Priorização e Direcionamento para Incorporação de Medicamentos no Sistema Único de Saúde e Saúde Suplementar, e passa da classificação de nível 3 para nível 2. Associado às alterações no âmbito clínico, a nova proposta de incorporação apresenta desconto no preço de cabozantinibe, o qual será estendido para as três indicações já existentes no Rol. Essa ampliação do desconto, por incluir indicações com maior volume de utilização em relação aos tumores neuroendócrinos, promovem um desconto ampliado no custo ao sistema de saúde.

**CONTEXTO:** Embora os tumores neuroendócrinos possam surgir em diferentes locais do organismo, têm em comum características que os definem, como a origem a partir de células do sistema neuroendócrino, reconhecidas por características tanto de células endócrinas quanto de células neurais. Esses tumores são comumente estratificados em dois grandes grupos conforme o sítio primário de origem: tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNET) e extrapancreáticos (epNET), que incluem principalmente os de trato gastrointestinal e pulmonar. Apesar desta divisão, foi observado que a terapia com o inibidor de tirosina-quinase cabozantinibe apresenta eficácia independente do sítio de origem. As terapias medicamentosas atualmente disponíveis no contexto da saúde suplementar no Brasil incluem quimioterapia, lanreotida, octreotida, everolimo, lutécio e sunitinibe. Todavia, diante da limitada efetividade dessas abordagens e da

ausência de alternativas aprovadas para pacientes com progressão às opções terapêuticas, permanece uma necessidade clínica não atendida por tratamentos eficazes e seguros para essa população.

**TECNOLOGIA:** Cabozantinibe (Cabometyx®) é um medicamento oral, inibidor de múltiplos receptores tirosina-quinase envolvidos em processos fundamentais para a progressão tumoral, incluindo angiogênese, proliferação celular, invasão tecidual, metástase e resistência terapêutica. Cabozantinibe é administrado por via oral, em monoterapia, com dose inicial recomendada de 60 mg uma vez ao dia.

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

**PROPOSTA COMERCIAL:** A Beaufour Ipsen Farmacêutica apresenta proposta comercial de desconto de 7,5% para a apresentação de 60 mg e de 1,5% para a apresentação de 40 mg frente ao preço fábrica, praticado pela CMED. Esse desconto – caso haja incorporação para tumores neuroendócrinos - incidirá também sobre as demais indicações para as quais o cabozantinibe já está coberto pela Saúde Suplementar.

**MÉTODOS:** Realizou-se uma avaliação de custo-efetividade, avaliando o custo por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ) ganho e custo por ano de vida ganho (AVG), considerando abordagem para múltiplas indicações, no qual se quantifica o impacto do desconto comercial ofertado considerando as demais indicações já cobertas atualmente pelo sistema. Trata-se de um modelo de sobrevida particionada com três estados de saúde: pré-progressão, progressão e óbito. Considerou-se como intervenção o cabozantinibe associado aos cuidados usuais, e como comparador, os cuidados usuais. O horizonte temporal foi equivalente ao tempo de vida, com censura aos 90 anos (equivalente a um horizonte temporal de 25,5 anos para o caso-base com idade inicial de 64,5 anos). Os parâmetros de efetividade da intervenção, incluindo eventos adversos, foram baseados no estudo CABINET; parâmetros de utilidade foram obtidos a partir da literatura internacional, sendo realizada normatização para a população brasileira, de forma a valorar os estados de saúde conforme o contexto nacional. Os parâmetros de custo foram obtidos a partir de valores referenciais da saúde suplementar, com valores obtidos a partir da tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos ([CMED] considerando Preço Fábrica [PF] 18%) e do painel do D-TISS.

**RESULTADOS:** A sobrevida média estimada no modelo foi de 3,539 anos para o grupo cabozantinibe e de 2,173 anos para cuidados usuais; considerando taxa de desconto de 5%, foi

de 2,882 e de 1,925 anos para os grupos cabozantinibe e cuidados usuais, respectivamente. Em relação ao número de AVAQs totais, considerando taxa de desconto de 5%, o número de AVAQs foi de 1,832 e 1,183 para os grupos cabozantinibe e cuidados usuais, respectivamente, representando um incremento de 0,649 AVAQs. Os custos totais ao longo de todo o período do modelo foram de R\$ 414.401,32 para o grupo cabozantinibe e de R\$ 213.078,40 para cuidados usuais, considerando taxa de desconto de 5%. A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi de R\$ 310.298,43/AVAQ e a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 210.483,34/AVG, ambas considerando taxa de desconto de 5%.

A análise de sensibilidade mostrou resultados consistentes. Os valores de custo-efetividade foram semelhantes independentemente da localização do tumor, sendo R\$ 425.467/AVAQ para pNET e R\$ 293.534/AVAQ para epNET. Na análise determinística univariada, os parâmetros que apresentaram maior variabilidade foram a taxa de desconto, o valor da sobrevida global (SG) ajustada para pNET e a variação dos custos assistenciais. Na análise de cenários, os resultados também se mostraram consistentes, independentemente dos pressupostos do modelo (incluindo distribuições das curvas parametrizadas e horizonte temporal), apresentando, em sua maioria, variabilidade inferior a 20% em relação ao cenário base. A maior variação foi observada ao desconsiderar da análise o ajuste para múltiplas indicações (aumento de 81,57%), o que é justificável pelo fato de que as indicações já incorporadas de cabozantinibe (carcinoma de células renais e tireoide), representam a maior parte do uso de cabozantinibe. Em relação ao ajuste para *crossover*, também é compreensível, pela parcela importante dos pacientes randomizados para o grupo placebo ter passado a receber cabozantinibe após a progressão no estudo CABINET. Por fim, a análise probabilística apresentou resultado em linha com a análise determinística, com RCUI de R\$ 313.067/AVAQ (intervalo de credibilidade de 95% [ICr95%] R\$ 267.678/AVAQ a R\$ 369.428/AVAQ), com todas as simulações demonstrando maior custo e maior efetividade para o cabozantinibe em relação aos cuidados usuais.

**CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Esses achados reforçam que o cabozantinibe representa uma intervenção com impacto clínico relevante e custo-efetividade compatível com os padrões observados em tratamentos oncológicos, especialmente quando se considera a ausência de terapias ativas disponíveis para esta população. O modelo ajustado para múltiplas indicações permitiu quantificar o impacto financeiro do desconto proposto para as indicações de câncer de células renais e de tireoide, já cobertas pela Saúde Suplementar. A estimativa de custo-efetividade está em linha com o que se observa para tratamentos oncológicos em contextos similares, particularmente em cenários de doenças graves e progressivas, em que há clara necessidade não atendida. O alinhamento entre os benefícios clínicos observados, a robustez do

modelo e a consistência das análises de sensibilidade fortalece o posicionamento do cabozantinibe como uma alternativa terapêutica com valor agregado para o sistema de saúde suplementar brasileiro.

## LISTA DE SIGLAS

|        |                                                    |
|--------|----------------------------------------------------|
| AIC    | critério de informação de Akaike                   |
| ANS    | Agência Nacional de Saúde Suplementar              |
| ASDU   | análise de sensibilidade determinística univariada |
| ASP    | análise de sensibilidade probabilística            |
| ATS    | Avaliação de Tecnologias em Saúde                  |
| AUC    | área sob a curva ( <i>area under the curve</i> )   |
| AVAQ   | anos de vida ajustados pela qualidade              |
| AVG    | anos de vida ganhos                                |
| BIC    | critério de informação Bayesiano de Schwarz        |
| CCR    | carcinoma de células renais                        |
| CMED   | Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos     |
| epNET  | tumores neuroendócrinos extrapancreáticos          |
| HR     | <i>hazard ratio</i>                                |
| IBGE   | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística    |
| ICMS   | Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços |
| ICr95% | intervalo de credibilidade de 95%                  |
| NETs   | tumores neuroendócrinos                            |
| PF     | preço fábrica                                      |
| pNET   | tumores neuroendócrinos pancreáticos               |
| RCEI   | razão de custo-efetividade incremental             |
| RCUI   | razão de custo-utilidade incremental               |
| RHC    | Registro Hospitalar de Câncer                      |
| SG     | sobrevida global                                   |
| SLP    | sobrevida livre de progressão                      |
| TTD    | tempo até a descontinuação do tratamento           |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1: Parâmetros e resultados atualizados para a análise de 2026. ....                                                       | 15 |
| Tabela 2: Parâmetros do caso base. ....                                                                                          | 25 |
| Tabela 3: Parâmetros de ajuste das distribuições paramétricas para extrapolação das curvas de cabozantinibe. ....                | 26 |
| Tabela 4: Dados de eficácia do estudo CABINET utilizados no modelo.....                                                          | 28 |
| Tabela 5: Frequência dos eventos adversos de acordo com os grupos de tratamento do estudo CABINET. ....                          | 28 |
| Tabela 6: Utilidade do estado de saúde. ....                                                                                     | 29 |
| Tabela 7: Desutilidade dos eventos adversos.....                                                                                 | 30 |
| Tabela 8: Preço de Cabometyx®(cabozantinibe). ....                                                                               | 31 |
| Tabela 9: Consumo anual projetado de cabozantinibe na Saúde suplementar para câncer de células renais e de tireoide.....         | 32 |
| Tabela 10: Caixas de cabozantinibe utilizadas por paciente ao longo do modelo (cinco primeiros anos).....                        | 33 |
| Tabela 11: Projeção de caixas de cabozantinibe a serem utilizadas para o tratamento de tumores neuroendócrinos. ....             | 33 |
| Tabela 12: Relação de uso de medicamentos para tumores neuroendócrinos entre 2027 e 2031 em comparação a outras indicações. .... | 34 |
| Tabela 13: Custo do cabozantinibe ajustado para múltiplas indicações. ....                                                       | 35 |
| Tabela 14: Custo dos eventos adversos.....                                                                                       | 35 |
| Tabela 15: Custo com acompanhamento clínico por estado de saúde. ....                                                            | 36 |
| Tabela 16: Parâmetros utilizados nas análises de sensibilidade probabilística e determinística univariada.....                   | 38 |
| Tabela 17: Resultados da análise de custo efetividade (sem taxa de desconto de 5%). ....                                         | 41 |
| Tabela 18: Resultados da análise de custo efetividade (com taxa de desconto de 5%). ....                                         | 41 |
| Tabela 19: Parâmetros e resultados da análise de sensibilidade determinística univariada. ....                                   | 42 |
| Tabela 20: Resultados da análise de sensibilidade probabilística. ....                                                           | 43 |
| Tabela 21: Resultados da análise determinística de cenários. ....                                                                | 45 |

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1: Representação das curvas que definem a proporção de pacientes em cada estado no modelo .....                                                                                                                                       | 21 |
| Figura 2: Ajuste das distribuições paramétricas às curvas observadas de sobrevida livre de progressão, sobrevida global e descontinuação do cabozantinibe, segundo o subtipo de tumor neuroendócrino (pancreático e extrapancreático). ..... | 27 |
| Figura 3: Consumo anual de cabozantinibe projetado na Saúde suplementar para câncer de células renais e de tireoide, em número de caixas com 30 comprimidos. ....                                                                            | 32 |
| Figura 4: Consumo anual de cabozantinibe projetado na Saúde suplementar para câncer de células renais e de tireoide (dados separados para as diferentes apresentações). ....                                                                 | 32 |
| Figura 5: Tempo médio em cada estado de saúde. ....                                                                                                                                                                                          | 40 |
| Figura 6: Plano de custo-utilidade incremental.....                                                                                                                                                                                          | 42 |
| Figura 7: Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística univariada.....                                                                                                                                                     | 43 |
| Figura 8: Plano de custo-efetividade incremental de cabozantinibe vs. cuidados usuais.....                                                                                                                                                   | 44 |

## LISTA DE QUADROS

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| Quadro 1: Componentes da questão de pesquisa. ....   | 19 |
| Quadro 2: Principais características do modelo. .... | 23 |

## SUMÁRIO

|                                                                                                            |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. APRESENTAÇÃO DO RELATÓRIO DE CUSTO-EFETIVIDADE .....</b>                                             | <b>14</b> |
| <b>2. CONTEXTO .....</b>                                                                                   | <b>17</b> |
| <b>3. MÉTODOS.....</b>                                                                                     | <b>19</b> |
| <b>3.1. População em estudo.....</b>                                                                       | <b>19</b> |
| <b>3.2. Intervenção .....</b>                                                                              | <b>19</b> |
| <b>3.3. Comparador .....</b>                                                                               | <b>20</b> |
| <b>3.4. Estrutura do modelo .....</b>                                                                      | <b>20</b> |
| <b>3.5. Parâmetros do modelo.....</b>                                                                      | <b>23</b> |
| <b>3.5.1. Pressupostos.....</b>                                                                            | <b>24</b> |
| <b>3.5.2. Parâmetros demográficos .....</b>                                                                | <b>25</b> |
| <b>3.5.3. Eficácia das intervenções.....</b>                                                               | <b>25</b> |
| 3.5.3.1. <i>Estimativa da taxa de eventos com cabozantinibe.....</i>                                       | <i>25</i> |
| 3.5.3.2. <i>Estimativa da taxa de eventos com cuidados usuais.....</i>                                     | <i>27</i> |
| <b>3.5.4. Mortalidade .....</b>                                                                            | <b>28</b> |
| <b>3.5.5. Eventos adversos .....</b>                                                                       | <b>28</b> |
| <b>3.5.6. Utilidade .....</b>                                                                              | <b>29</b> |
| 3.5.6.1. <i>Utilidades atribuídas aos estados de saúde .....</i>                                           | <i>29</i> |
| 3.5.6.2. <i>Desutilidade devido a eventos adversos.....</i>                                                | <i>29</i> |
| <b>3.5.7. Parâmetros de consumo de recursos e custos do modelo.....</b>                                    | <b>30</b> |
| 3.5.7.1. <i>Custos das intervenções .....</i>                                                              | <i>30</i> |
| 3.5.7.2. <i>Custos do cabozantinibe ajustado para múltiplas indicações .....</i>                           | <i>31</i> |
| <u>3.5.7.2.1. Estimativa do consumo de cabozantinibe para as indicações de câncer renal e de tireoide</u>  | <u>31</u> |
| <u>3.5.7.2.2. Estimativa do consumo de cabozantinibe para a indicação de tumores neuroendócrinos .....</u> | <u>32</u> |
| <u>3.5.7.2.3. Custo ajustado para múltiplas indicações .....</u>                                           | <u>33</u> |
| <u>3.5.7.2.4. Impacto do desconto em assumindo múltiplas indicações .....</u>                              | <u>35</u> |
| 3.5.7.3. <i>Custos com eventos adversos .....</i>                                                          | <i>35</i> |
| 3.5.7.4. <i>Custos com acompanhamento clínico .....</i>                                                    | <i>36</i> |
| <b>3.6. Análise de sensibilidade .....</b>                                                                 | <b>36</b> |
| <b>4. RESULTADOS .....</b>                                                                                 | <b>40</b> |
| <b>4.1. Cenário base.....</b>                                                                              | <b>40</b> |
| <b>4.2. Análise de sensibilidade .....</b>                                                                 | <b>42</b> |
| <b>4.2.1. Análise de sensibilidade determinística .....</b>                                                | <b>42</b> |
| <b>4.2.2. Análise de sensibilidade probabilística.....</b>                                                 | <b>43</b> |

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| 4.2.3. <i>Análise de cenários</i> ..... | 44 |
| 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....           | 46 |
| 6. REFERÊNCIAS .....                    | 48 |
| APÊNDICE 1 .....                        | 50 |

## 1. APRESENTAÇÃO DO RELATÓRIO DE CUSTO-EFETIVIDADE

O presente relatório de avaliação econômica faz parte do dossiê do pedido de incorporação de cabozantinibe para tratamento de tumores neuroendócrinos localmente avançados ou metastáticos no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar. Essa indicação foi previamente avaliada na Unidade de Análise Técnica (UAT) número 179 da ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar), no âmbito da 46ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar (COSAÚDE), da audiência pública nº 62 e da 47ª reunião técnica da COSAÚDE, tendo como decisão final a não incorporação.

A incorporação de cabozantinibe visa suprir uma importante lacuna no tratamento dos pacientes com tumores neuroendócrinos que não responderam aos tratamentos prévios, atendendo a uma necessidade não atendida na linha de cuidado. A evidência que suporta esta indicação, o estudo CABINET, é robusta em termos de qualidade metodológica e certeza da evidência, especialmente considerando que tumores neuroendócrinos são uma doença rara. O benefício clínico de uso de cabozantinibe é cada vez mais reconhecido nacional e internacionalmente, o que se reflete nas recomendações de uso desta tecnologia em diretrizes clínicas e nas incorporações no sistema de saúde de diversos países.

Assim, frente a relevância da proposta de incorporação na linha de cuidado, e a identificação de novos aspectos no âmbito clínico e econômico, submete-se uma nova avaliação. Os fatos novos que fundamentam a presente submissão e estão incorporados ao dossiê de proposta de incorporação referem-se à:

- Nova proposta comercial de preço do cabozantinibe (Cabometyx®), conferindo desconto de 7,5% para a apresentação de 60 mg e de 1,5% para a apresentação de 40 mg frente ao Preço de Fábrica com alíquota de Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) de 18% de acordo com o preço atualmente praticado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Esse desconto será estendido a todas as indicações de cabozantinibe presentes no Rol: carcinoma de células renais (CCR) e tireoide;
- Endosso de sociedades médicas, ressaltando a necessidade não atendida da condição clínica e a importância da inclusão de cabozantinibe na linha de cuidado de pacientes com tumores neuroendócrinos localmente avançados ou metastáticos bem diferenciados (apresentadas no documento de parecer técnico-científico);

- Aumento da clareza na definição do comparador de cabozantinibe e nos critérios empregados para a avaliação da certeza da evidência, na qual esclarecemos aspectos inerentes à condição clínica da doença (apresentadas no documento de parecer técnico-científico);
- Atualização de Diretrizes de Tratamento da ENETS e Diretrizes de Tratamentos Oncológicos da SBOC para tumores neuroendócrinos bem diferenciados pancreáticos, gastrointestinais e pulmonares, nas quais há recomendação de cabozantinibe para doença localmente avançada, irresssecável e metastática com nível de evidência alto e força de recomendação classificada como forte. Esta atualização será refletida na classificação do cabozantinibe no Índice de Priorização e Direcionamento da SBOC para incorporação de medicamentos, obtendo nível 2 (apresentadas no documento de parecer técnico-científico);
- Novas incorporação de cabozantinibe no tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos por agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais (apresentadas no documento de parecer técnico-científico);
- Atualização da revisão sistemática, incluindo novas evidências que demonstram efeito positivo de cabozantinibe na SLP, independente da região tumoral e do status funcional (apresentadas no documento de parecer técnico-científico).

Especificamente sobre os aspectos econômicos, as alterações em relação a submissão anterior incluem a atualização de parâmetros de custos e a proposta de desconto aplicado no preço do cabozantinibe, juntamente com a expansão deste desconto para todas as indicações de cabozantinibe disponíveis no Rol da ANS. Estas alterações são apresentadas na Tabela 1.

Digno de nota, o presente modelo utilizou uma abordagem de múltiplas indicações, utilizando modelo híbrido de precificação baseada nas interações entre indicações, conforme proposto por O'Donnell e colaboradores (2020).<sup>1</sup>

**Tabela 1: Parâmetros e resultados atualizados para a análise de 2026.**

| Parâmetro                                          | Submissão anterior                                                 | Submissão atual                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    |                                                                    | Aplicado desconto de 7,5% para a apresentação de 60 mg e de 1,5% para a apresentação de 40 mg.                                                                       |
| <b>Custo do cabozantinibe e desconto comercial</b> | Utilizado PF18% conforme tabela CMED vigente (07 de julho de 2025) | Valores atualizados conforme tabela CMED vigente (10 de junho de 2026). Assim, o desconto praticado para as apresentações de 60 e 40mg respectivamente, configuram a |

|                                                                   |                                           |                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   |                                           | uma redução (desconto ajustado para múltiplas indicações) de aproximadamente 59,5% sobre o total que seria gasto com aquisição de cabozantinibe para o tratamento de NETs. |
| <b>Análise multi-indicações</b>                                   | Não considerada                           | Presente                                                                                                                                                                   |
| <b>ICER</b>                                                       | R\$ 566.382,95/AVAQ<br>R\$ 384.192,01/AVG | R\$ 310.298,43/AVAQ<br>R\$ 210.483,34/AVG                                                                                                                                  |
| <b>Custo com acompanhamento clínico – estado pré-progressão</b>   | R\$ 80.385,14                             | R\$ 82.527,90                                                                                                                                                              |
| <b>Custo com acompanhamento clínico – estado pós-progressão</b>   | R\$ 94.566,21                             | R\$ 97.424,86                                                                                                                                                              |
| <b>Custos por evento adverso - Fadiga</b>                         | R\$ 320,42                                | R\$ 329,95                                                                                                                                                                 |
| <b>Custos por evento adverso – Diarreia</b>                       | R\$ 325,40                                | R\$ 335,08                                                                                                                                                                 |
| <b>Custos por evento adverso – Hipertensão</b>                    | R\$ 426,05                                | R\$ 438,73                                                                                                                                                                 |
| <b>Custos por evento adverso – Náusea</b>                         | R\$ 373,33                                | R\$ 384,45                                                                                                                                                                 |
| <b>Custos por evento adverso – Mucosite oral</b>                  | R\$ 850,24                                | R\$ 875,55                                                                                                                                                                 |
| <b>Custos por evento adverso – Eritrodisestesia palmo-plantar</b> | R\$ 832,09                                | R\$ 856,86                                                                                                                                                                 |
| <b>Custos por evento adverso – Evento tromboembólico</b>          | R\$ 1.103,59                              | R\$ 1.136,44                                                                                                                                                               |
| <b>Custo de final de vida</b>                                     | R\$ 33.657,35                             | R\$ 35.353,65                                                                                                                                                              |

O aumento nos custos dos eventos adversos e de acompanhamento deu-se pela atualização dos valores na tabela D-TISS.  
Fonte: elaboração própria.

## 2. CONTEXTO

Tumores neuroendócrinos são neoplasias que podem se originar em diferentes sítios do organismo, mas são mais frequentemente encontradas no trato gastroenteropancreático e pulmões.<sup>2</sup> De modo geral, os tumores neuroendócrinos são tumores de crescimento lento, e podem ser classificados de acordo com o sítio primário e pela diferenciação histológica.<sup>3,4</sup> Esta última separa os tumores bem diferenciados, denominados tumores neuroendócrinos (NETs), foco desta submissão, dos tumores pouco diferenciados, denominados carcinomas neuroendócrinos.<sup>3</sup>

Apesar do início do curso clínico dos tumores neuroendócrinos geralmente ser indolente e assintomático, os sintomas como diarreia, perda de peso e fadiga ocorrem com frequência. Além disso, a maioria dos pacientes é diagnosticada tardiamente, em estágios avançados e com alto comprometimento da qualidade de vida.<sup>5,6</sup>

Atualmente, as opções de tratamento disponíveis para pacientes com casos avançados ou refratários são limitadas, representando uma importante necessidade não atendida. O cabozantinibe, avaliado para essa população no estudo CABINET, em comparação a placebo, demonstrou benefício significativo no desfecho de sobrevida livre de progressão (SLP), independentemente do local de origem do tumor. Além disso, demonstrou resultados positivos na taxa de resposta e sobrevida global (SG), e apresenta um perfil de segurança adequado.<sup>7</sup>

O cabozantinibe está incluído no Rol de Procedimentos e Medicamentos da ANS para o tratamento de carcinoma de células renais avançado em primeira e segunda linha e para o tratamento em segunda linha do carcinoma diferenciado de tireoide localmente avançado ou metastático, refratário ou não elegível ao iodo radioativo. Desta forma, o cabozantinibe é caracterizada como uma tecnologia utilizada em múltiplas indicações e, como tal, tem o potencial de desempenhar um papel significativo no acesso dos pacientes a novas terapias.<sup>8-10</sup>

Em cenários de tecnologias com múltiplas indicações devem ser considerados algumas variações nos métodos que auxiliam o processo de decisão, possibilitando a ampliação de discussão e o maior pragmatismo em negociações no preço para comercialização.<sup>11</sup> No presente relatório, utilizasse modelagem de interações entre as indicações, abordagem que pode ser adotada em situações em que o desconto proposto durante as negociações é direcionado para a cobertura ampla da população, ou seja, o desconto proposto para a incorporação de cabozantinibe para tumores neuroendócrinos bem diferenciados, localmente avançados ou metastáticos aplica-se a todas as indicações de cabozantinibe no Rol da ANS.<sup>1</sup> Dessa forma, a

redução do preço para outras indicações com o cabozantinibe pode viabilizar de forma mais sustentável o uso do cabozantinibe para NETs.

### 3. MÉTODOS

Foi realizada avaliação econômica sob a perspectiva da saúde suplementar brasileira, seguindo as orientações da Diretriz Metodológica para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde no Brasil.<sup>12</sup> A pergunta de interesse foi: “Qual é a razão custo-efetividade incremental do cabozantinibe associado aos cuidados usuais, em comparação aos cuidados usuais, no tratamento de tumores neuroendócrinos localmente avançados ou metastáticos, no contexto da saúde suplementar brasileira?”. Os componentes da questão de pesquisa estão apresentados no Quadro 1.

**Quadro 1: Componentes da questão de pesquisa.**

| Componente      | Definição                                                                                                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| População       | Pacientes adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias |
| Intervenção     | Cabozantinibe associado aos cuidados usuais                                                                                                           |
| Comparadores    | Cuidados usuais                                                                                                                                       |
| Desfechos       | Custos incrementais<br>AVAQs incrementais<br>AVGs incrementais<br>Custo por AVAQ ganho (em reais)<br>Custo por AVG ganho (em reais)                   |
| Tipo de análise | Custo-utilidade e custo-efetividade                                                                                                                   |

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

Fonte: elaboração própria

#### 3.1. População em estudo

A população avaliada foi composta por pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com diagnóstico de tumores neuroendócrinos bem diferenciados, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias. Essa população foi avaliada especificamente pelo ensaio clínico randomizado CABINET.<sup>7</sup>

#### 3.2. Intervenção

Cabozantinibe é um inibidor de múltiplos receptores inibidor de tirosina-quinase envolvidos em processos fundamentais para a progressão tumoral, incluindo angiogênese, proliferação celular, invasão tecidual, metástase e resistência terapêutica. Cabozantinibe é comercializado com a dose de 60 mg, 40 mg e 20 mg por comprimido. O medicamento é administrado por via oral, com dose inicial recomendada de 60 mg uma vez ao dia, podendo essa dose ser ajustada ao longo do tratamento. Conforme estudo CABINET, 66% dos pacientes necessitaram de ajuste de dose, com a dose mediana ao longo do estudo sendo de 38 mg

(considerando subgrupo de pacientes com tumores extrapancreáticos, sendo esse o subgrupo com menor proporção de pacientes com necessidade de ajuste de dose).<sup>7</sup>

É comum que pacientes em tratamento para tumores neuroendócrinos apresentem síndrome carcinoide, podendo assim utilizar concomitantemente análogos de somatostatina, que compõem também o grupo de cuidados usuais desta análise econômica. Os análogos de somatostatina foram contabilizados no modelo como parte dos custos de acompanhamento (seção 3.5.7.4).

### 3.3. Comparador

O uso de cabozantinibe está sendo proposto após progressão às terapias já disponíveis, definidas conforme elegibilidade de cada paciente. Dessa forma, o comparador é definido como cuidados usuais, que não compreende terapia antitumoral específica.

Semelhante ao grupo intervenção, os análogos da somatostatina podem ser utilizados concomitantemente no tratamento, compondo os custos de acompanhamento no modelo (seção 3.5.7.4).

### 3.4. Estrutura do modelo

Optou-se pela realização de modelo de custo-efetividade, avaliando o custo por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ) ganho. A escolha está em linha com as orientações da Diretriz Metodológica para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde no Brasil.

O modelo foi adaptado a partir de uma versão internacional desenvolvida pela Ipsen Farmacêutica, 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*.

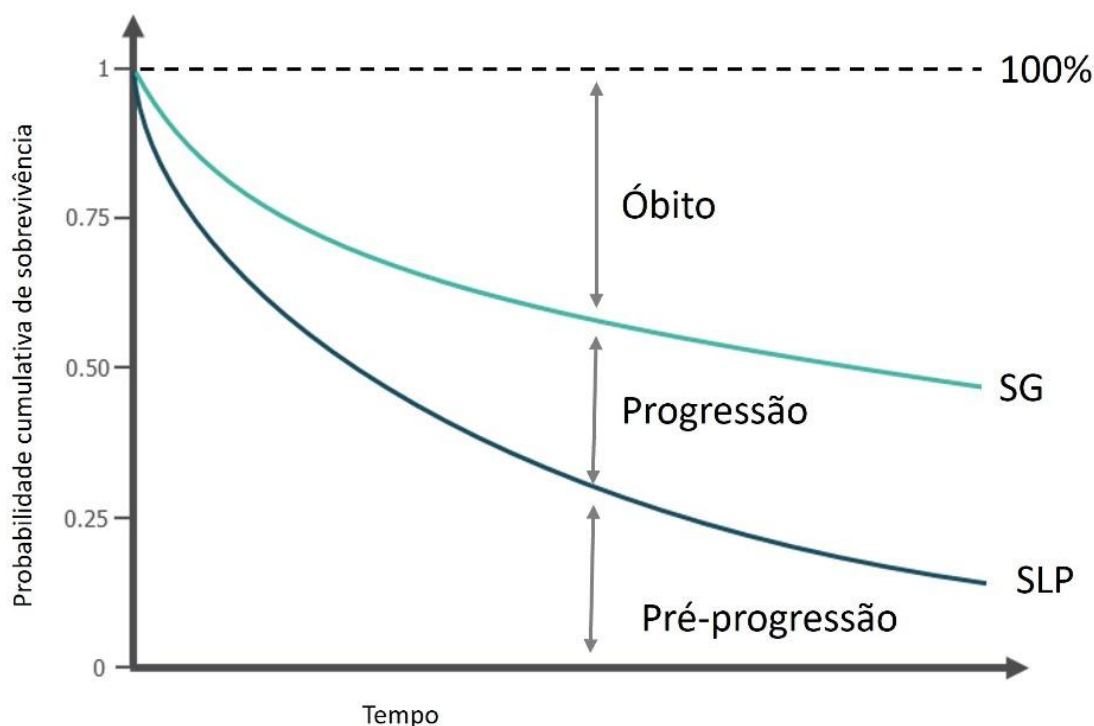
A proporção de pacientes em cada estado de saúde foi calculada usando a área sob a curva (*area under the curve*, AUC), determinado pelas curvas de SLP e SG, conforme exemplificado na Figura 1.

- **Estado de saúde pré-progressão:** todos os pacientes entram no modelo neste estado de saúde e recebem cabozantinibe ou comparador. Os pacientes permanecem nesse estado até ocorrer a progressão da doença. Após a progressão, os pacientes são classificados no estado de saúde “Progressão” ou “Óbito”, dependendo da natureza do evento de

progressão. A proporção de pacientes nesse estado foi calculada com base nos dados de SLP do estudo CABINET.<sup>7</sup>

- **Progressão:** os pacientes cuja doença progride a partir do estado pré-progressão são alocados neste estado e permanecem até o óbito, sem uso de terapia anti-tumoral. A proporção de pacientes foi calculada pela diferença entre a curva da SLP e da SG, seguindo as projeções realizadas a partir do estudo CABINET.<sup>7</sup>
- **Óbito:** os pacientes podem morrer (e entrar no estado de saúde “Óbito”) a partir dos outros dois estados. Uma vez que o paciente entra neste estado, permanece durante todo o horizonte temporal modelado. A proporção de pacientes nesse estado foi calculada com base nos dados de SG do estudo CABINET.<sup>7</sup>

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



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

Fonte: elaboração própria.

No grupo intervenção, o estado pré-progressão considera também o tempo até a descontinuação do tratamento (TTD), a fim de distinguir entre pacientes que estão sem progressão e em tratamento e aqueles que estão sem progressão, mas já descontinuaram o tratamento, seguindo o observado e/ou extrapolado a partir do estudo CABINET.<sup>7</sup>

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

Uma vez que o estudo CABINET realizou análises separadas para pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNET) e extrapancreáticos (epNET), o modelo refletiu essa abordagem ao incorporar dois submodelos independentes para cada subgrupo. Assim, as estimativas de custo-efetividade foram obtidas separadamente para pNET e epNET, com base nos dados clínicos específicos de cada população. Posteriormente, os resultados foram agregados de forma ponderada, considerando a proporção relativa de pacientes com pNET e epNET observada na população-alvo, de modo a refletir uma estimativa combinada e representativa da efetividade e custo-efetividade da intervenção.

Com o intuito de elaborar um modelo que contemple a totalidade do cenário do cabozantinibe na saúde suplementar, ou seja a possível incorporação de cabozantinibe para tumores neuroendócrinos e a atual disponibilidade do medicamento para carcinoma de células renais e carcinoma diferenciado de tireoide, utilizamos, a abordagem que considera o preço da tecnologia na indicação em análise e incorpora o impacto de um desconto condicional em indicações adicionais. Este método baseia-se na custo-efetividade ponderada, a qual é derivada da agregação dos custos e efeitos incrementais de múltiplas indicações ponderados pela proporção ou prevalência de pacientes em cada estrato, resultando então em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) onde o somatório dos custos incrementais ponderados é dividido pelo somatório dos QALYs incrementais ponderados.<sup>1</sup>

Em específico, utilizou-se a abordagem proposta por O'Donnell e colaboradores (2020),<sup>1</sup> chamada pelos autores de modelo híbrido, permitindo precificação baseada nas interações entre indicações. Esse modelo consiste em abordagem análoga à da avaliação de custo-efetividade ponderada, permitindo recalcular o preço da tecnologia de interesse incorporando o impacto de um desconto condicional em indicações adicionais. Assim, quando uma análise econômica apresenta benefício custo-efetivo para uma indicação específica, descontos condicionais podem gerar economias capazes de alterar a RCEI de grupos inicialmente não custo-efetivos, fenômeno caracterizado por O'Donnell e colaboradores (2020) como “interações entre subgrupos”.<sup>1</sup> Nesses casos, a comparação incremental deve considerar alternativas mutuamente exclusivas, e não apenas RCEI isoladas por subgrupo, situação em que surge o chamado *método híbrido*. Esta abordagem pode ser adotada em situações em que o desconto oferecido durante as negociações é direcionado para a cobertura ampla da população. Nesses casos, a utilização de outras abordagens pode não captar a complexidade necessária ao processo de avaliação da tecnologia,

principalmente caso o desconto ofertado pelo demandante seja condicionado ao reembolso das múltiplas indicações. Assim, ocorre uma interação entre as indicações de interesse, na qual os incrementos absolutos de custos e de benefícios em saúde de uma intervenção são afetados pelo que ocorre para todas as indicações avaliadas.

Baseando-se no exemplo apresentado por O'Donnell e colaboradores (2020), quando a terapia D é custo-efetiva para uma indicação a um preço basal, a economia de recursos gerada a partir do desconto na primeira indicação podem subsidiar os custos incrementais do reembolso estendido da terapia D para outra indicação com adoção do desconto no preço.<sup>1</sup> Isso aumenta a probabilidade de uma decisão positiva de reembolso na segunda indicação, em comparação com a abordagem estratificada. A RCEI associada à ampliação do reembolso para a segunda indicação usando essa abordagem pode ser representado por:

$$\frac{(C_{D,desconto,2} - C_{s,2}) * N2 + (C_{D,desconto,1} - C_{d,completo,1}) * N1}{(Q_{D,2} - Q_{s,2}) * N2 + (Q_{D,1} - Q_{D,1}) * N1}$$

O que é equivalente a:  $\frac{(C_{D,desconto,2} - C_{s,2}) * N2 + (C_{D,desconto,1} - C_{d,completo,1}) * N1}{(Q_{D,2} - Q_{s,2}) * N2}$

Onde j = 1,2 representa as duas indicações avaliadas para uma mesma tecnologia.

A aplicação deste método demonstra-se particularmente importante em cenários de ampliação de uso para tecnologias já incorporadas, pois permite isolar o impacto incremental da nova indicação e considerar a economia gerada pelo desconto aplicado à indicação preexistente. Assim, o modelo proporciona uma visão mais ampla dos recursos necessários para a inclusão do cabozantinibe para uma nova indicação no sistema de saúde suplementar ao tomador de decisão.<sup>1</sup>

### 3.5. Parâmetros do modelo

As principais características do modelo estão sumarizadas no Quadro 2.

**Quadro 2: Principais características do modelo.**

| Característica                     | Definição                                                                                                                             |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de avaliação econômica</b> | Análise de custo-utilidade e custo-efetividade                                                                                        |
| <b>Tipo de modelo</b>              | Sobrevida particionada                                                                                                                |
| <b>População</b>                   | Pacientes adultos com tumores neuroendócrinos, localmente avançado ou metastático, previamente tratados com duas ou mais terapias     |
| <b>Intervenção</b>                 | Cabozantinibe associado aos cuidados usuais                                                                                           |
| <b>Comparador</b>                  | Cuidados usuais                                                                                                                       |
| <b>Horizonte temporal</b>          | 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) |

|                                 |                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Perspectiva de custos</b>    | Saúde suplementar brasileira                                                                                                                                          |
| <b>Taxa de desconto</b>         | 5% para custos e para efetividade                                                                                                                                     |
| <b>Resultados</b>               | Custos incrementais<br>AVAQs incrementais<br>AVGs incrementais<br>Razão de custo-utilidade incremental (R\$/AVAQ)<br>Razão de custo-efetividade incremental (R\$/AVG) |
| <b>Análise de sensibilidade</b> | Determinística (univariada e de cenários) e probabilística                                                                                                            |
| <b>Cálculo das estimativas</b>  | Realizado no software MS Excel                                                                                                                                        |

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

Fonte: elaboração própria.

O modelo possui ciclos com duração de quatro semanas para refletir o curso da condição de saúde e, ao mesmo tempo, capturar mudanças significativas em desfechos e custos. O horizonte de tempo de análise foi considerado equivalente ao tempo de vida (“lifetime”), com censura em 90 anos. Importante salientar que a censura em 90 anos não significa que os pacientes permanecerão vivos no modelo até essa idade, mas sim significa que qualquer indivíduo remanescente no modelo com idade de 90 anos será removido da análise ao completar essa idade.

Foram aplicadas taxas de desconto constantes de 5% ao ano para custos e para efetividade, e correção de meio de ciclo, conforme orientações da Diretriz Metodológica de Avaliação Econômica.<sup>12</sup> Os resultados foram apresentados como custos totais e AVAQ, ao longo do tempo do modelo.

### **3.5.1. Pressupostos**

Buscamos, no presente modelo, captar a complexidade da condição clínica, adequando o modelo ao contexto e às particularidades da saúde suplementar brasileira. Contudo, dado que um modelo de custo-efetividade objetiva captar de forma abrangente custos e efetividade ao longo de um horizonte de tempo de vida, são necessárias extrapolações e assunção de pressupostos de forma a permitir sua elaboração. Optamos, sempre que possível, por considerar pressupostos conservadores e que estejam embasados em um racional teórico adequado.

A seguir descrevemos alguns pressupostos gerais 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.<sup>7</sup> 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*.

### 3.5.2. Parâmetros demográficos

A Tabela 2 apresenta os parâmetros demográficos utilizados no caso base do modelo. Consideramos a idade da população de 64,5 anos, obtida a partir do dado de mediana de cada grupo do estudo CABINET.<sup>7</sup> Para isso, a mediana de idade de cada grupo foi extrapolada para dado de média, e a partir da proporção de pacientes em cada grupo, calculou-se a média ponderada da idade.

Considerou-se que 52% da população era composta por mulheres, proporção em linha com a observada no estudo CABINET.

A proporção de pacientes com pNET e epNET foi calculada utilizando informações do Registro Hospitalar de Câncer (RHC), reportadas entre 2020 e 2022, conforme metodologia utilizada na publicação de Pujatti e colaboradores (2024).<sup>13</sup> Entre os 6.201 casos registrados de tumores neuroendócrinos, 795 (12,8%) correspondem a pacientes com localização primária do tumor no pâncreas (código C25 da variável LOCTUDET). Esses dados estão em linhas com a literatura internacional.<sup>14-17</sup>

**Tabela 2: Parâmetros do caso base.**

| Parâmetro             | Valor     | Fonte                     |
|-----------------------|-----------|---------------------------|
| Idade média           | 64,5 anos | CABINET <sup>7</sup>      |
| Proporção de mulheres | 52%       | CABINET <sup>7</sup>      |
| Proporção de pNET     | 12,8%     | Calculado RHC (2020-2022) |
| Proporção de epNET    | 87,2%     | Calculado RHC (2020-2022) |

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

Fonte: elaboração própria.

### 3.5.3. Eficácia das intervenções

#### 3.5.3.1. Estimativa da taxa de eventos com cabozantinibe

A ocorrência dos desfechos de sobrevida livre de progressão, sobrevida global e descontinuação do cabozantinibe foi estimada a partir das curvas de sobrevida do estudo CABINET.<sup>7</sup> Como o horizonte temporal do modelo excede o período de seguimento do estudo, foi necessária a extrapolação das curvas individuais, de forma a estimar os desfechos ao longo de todo o horizonte analisado. Para isso, foram ajustadas diferentes distribuições paramétricas (log-logística, log-normal, Gompertz, Weibull, gama generalizada e exponencial) aos dados observados no CABINET, sendo selecionados os modelos com melhor ajuste, conforme os

critérios de informação de Akaike (AIC) e de Schwarz (BIC). Os parâmetros de ajuste e as extrapolações das curvas estão apresentadas na Tabela 3 e na Figura 2, respectivamente.

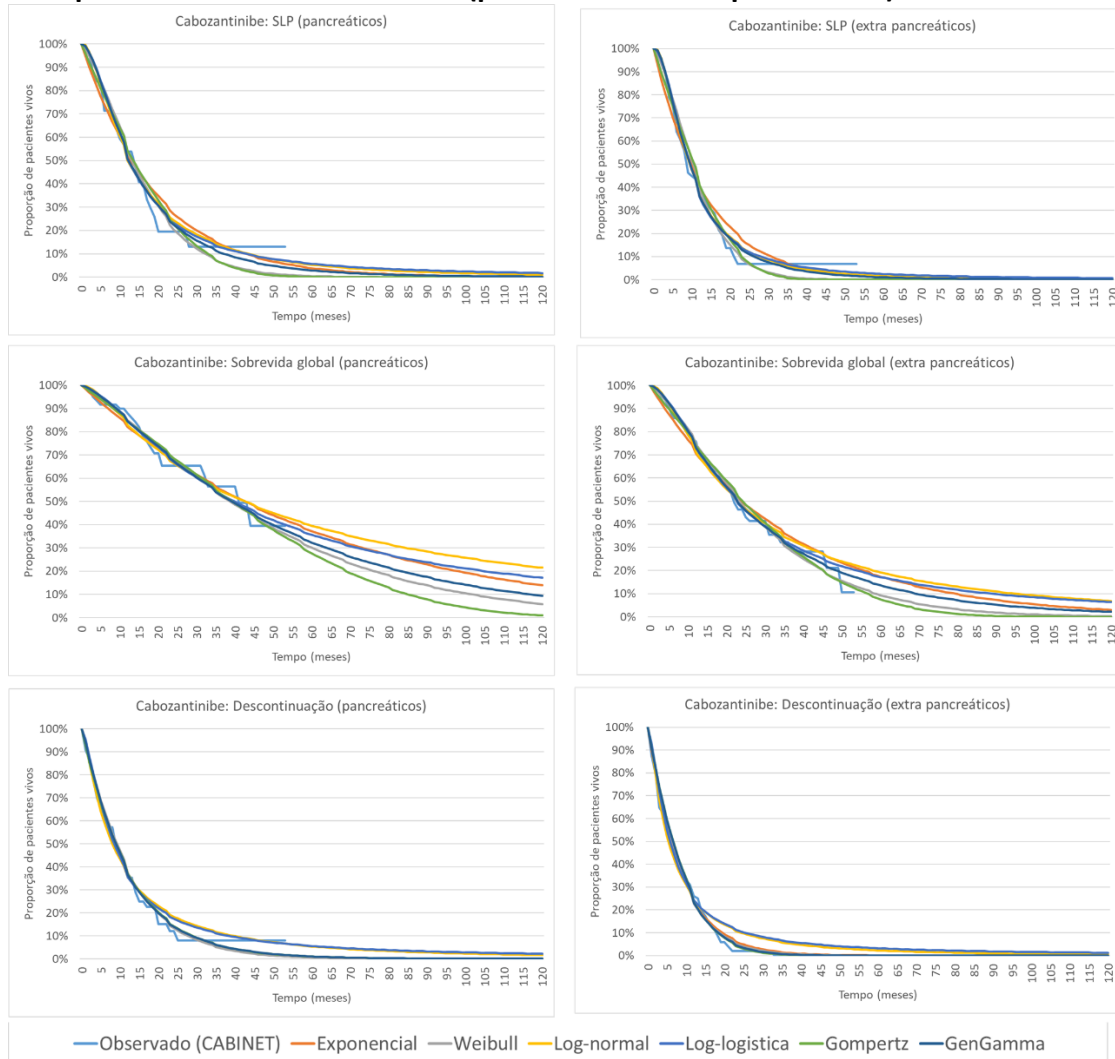
**Tabela 3: Parâmetros de ajuste das distribuições paramétricas para extrapolação das curvas de cabozantinibe.**

| Desfecho                                     | Distribuição  | AIC     | BIC     | AIC Rank | BIC Rank |
|----------------------------------------------|---------------|---------|---------|----------|----------|
| <b>Sobrevida livre de progressão (pNET)</b>  | Exponencial   | 252,159 | 254,318 | 5        | 4        |
|                                              | Weibull       | 249,950 | 254,268 | 3        | 3        |
|                                              | Log-normal    | 249,101 | 253,419 | 1        | 1        |
|                                              | Log-logística | 249,288 | 253,606 | 2        | 2        |
|                                              | Gompertz      | 252,528 | 256,846 | 6        | 5        |
|                                              | GenGamma      | 250,743 | 257,220 | 4        | 6        |
| <b>Sobrevida global (pNET)</b>               | Exponencial   | 216,355 | 218,513 | 1        | 1        |
|                                              | Weibull       | 217,104 | 221,422 | 2        | 2        |
|                                              | Log-normal    | 217,706 | 222,024 | 5        | 5        |
|                                              | Log-logística | 217,204 | 221,522 | 3        | 3        |
|                                              | Gompertz      | 217,598 | 221,916 | 4        | 4        |
|                                              | GenGamma      | 219,050 | 225,526 | 6        | 6        |
| <b>Descontinuação do tratamento (pNET)</b>   | Exponencial   | 343,858 | 346,002 | 1        | 1        |
|                                              | Weibull       | 345,812 | 350,098 | 2        | 2        |
|                                              | Log-normal    | 349,654 | 353,940 | 6        | 5        |
|                                              | Log-logística | 347,332 | 351,618 | 4        | 4        |
|                                              | Gompertz      | 345,824 | 350,111 | 3        | 3        |
|                                              | GenGamma      | 347,583 | 354,012 | 5        | 6        |
| <b>Sobrevida livre de progressão (epNET)</b> | Exponencial   | 509,111 | 512,008 | 6        | 6        |
|                                              | Weibull       | 498,022 | 503,817 | 4        | 3        |
|                                              | Log-normal    | 493,572 | 499,367 | 1        | 1        |
|                                              | Log-logística | 495,671 | 501,466 | 3        | 2        |
|                                              | Gompertz      | 505,509 | 511,305 | 5        | 5        |
|                                              | GenGamma      | 495,441 | 504,134 | 2        | 4        |
| <b>Sobrevida global (epNET)</b>              | Exponencial   | 545,829 | 548,727 | 6        | 4        |
|                                              | Weibull       | 542,227 | 548,023 | 2        | 2        |
|                                              | Log-normal    | 542,631 | 548,426 | 3        | 3        |
|                                              | Log-logística | 542,126 | 547,921 | 1        | 1        |
|                                              | Gompertz      | 545,056 | 550,852 | 5        | 5        |
|                                              | GenGamma      | 543,299 | 551,992 | 4        | 6        |
| <b>Descontinuação do tratamento (epNET)</b>  | Exponencial   | 689,895 | 692,778 | 1        | 1        |
|                                              | Weibull       | 691,207 | 696,972 | 3        | 3        |
|                                              | Log-normal    | 704,089 | 709,854 | 6        | 6        |
|                                              | Log-logística | 703,960 | 709,726 | 5        | 5        |
|                                              | Gompertz      | 690,302 | 696,068 | 2        | 2        |
|                                              | GenGamma      | 692,983 | 701,631 | 4        | 4        |

AIC: critério de informação de Akaike; BIC: critério de informação Bayesiano de Schwarz; epNET: tumores neuroendócrinos extrapancreáticos; pNET: tumores neuroendócrinos pancreáticos.

Fonte: elaboração própria.

**Figura 2: Ajuste das distribuições paramétricas às curvas observadas de sobrevida livre de progressão, sobrevida global e descontinuação do cabozantinibe, segundo o subtipo de tumor neuroendócrino (pancreático e extrapancreático).**



Fonte: elaboração própria.

### 3.5.3.2. Estimativa da taxa de eventos com cuidados usuais

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.<sup>7</sup> 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).

**Tabela 4: Dados de eficácia do estudo CABINET utilizados no modelo.**

|       | SLP<br><i>Hazard ratio</i> | SG ajustado para crossover<br><i>Hazard ratio</i> |
|-------|----------------------------|---------------------------------------------------|
| pNET  | 0,23                       | 0,74                                              |
| epNET | 0,38                       | 0,65                                              |

epNET: tumores neuroendócrinos extrapancreáticos; IC95%: intervalo de confiança de 95%; pNET: tumores neuroendócrinos pancreáticos; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão.

Fonte: elaboração própria.

### 3.5.4. Mortalidade

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.<sup>18</sup> 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.

### 3.5.5. Eventos adversos

Na Tabela 5 são apresentados os eventos adversos incluídos no modelo. Foram considerados os eventos adversos graves (grau 3 ou maior) com ocorrência igual ou superior a 3% em qualquer um dos grupos durante todo o período do estudo CABINET.<sup>7</sup> Para cálculo da frequência de eventos em cada tratamento, somamos o número de eventos observados nos subgrupos pNET e epNET. A frequência anualizada foi obtida considerando o tempo mediano de seguimento de 23,85 meses.<sup>7</sup>

**Tabela 5: Frequência dos eventos adversos de acordo com os grupos de tratamento do estudo CABINET.**

| Evento                         | Cabozantinibe               |                       | Cuidados usuais             |                       |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------|
|                                | Frequência durante o estudo | Frequência anualizada | Frequência durante o estudo | Frequência anualizada |
| Fadiga                         | 12,3%                       | 6,19%                 | 6,1%                        | 3,08%                 |
| Diarreia                       | 9,2%                        | 4,64%                 | 3,1%                        | 1,54%                 |
| Hipertensão                    | 21,5%                       | 10,84%                | 5,1%                        | 2,57%                 |
| Náusea                         | 3,6%                        | 1,81%                 | 1,0%                        | 0,51%                 |
| Mucosite oral                  | 5,1%                        | 2,58%                 | 0,0%                        | 0,00%                 |
| Eritrodisestesia palmo-plantar | 5,1%                        | 2,58%                 | 0,0%                        | 0,00%                 |
| Evento tromboembólico          | 3,6%                        | 1,81%                 | 0,0%                        | 0,00%                 |

Fonte: elaboração própria a partir de Chan et al., 2025.<sup>7,19</sup>

### 3.5.6. Utilidade

#### 3.5.6.1. Utilidades atribuídas aos estados de saúde

Os valores de utilidade considerados no modelo são descritos na Tabela 6. 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).<sup>20</sup>

**Tabela 6: Utilidade do estado de saúde.**

| Estado de saúde       | Utilidade | Fonte                        | Utilidade normalizada para população brasileira |
|-----------------------|-----------|------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Pré-progressão</b> | 0,771     | Swinburn, 2012 <sup>21</sup> | 0,734                                           |
| <b>Progressão</b>     | 0,612     | Swinburn, 2012 <sup>21</sup> | 0,583                                           |

Utilidade média da população do Reino Unido com idade entre 55 e 64 anos equivalente a 0,779.<sup>22</sup>  
Fonte: elaboração própria.

#### 3.5.6.2. Desutilidade devido a eventos adversos

Consideramos que os eventos adversos decorrentes do uso dos tratamentos poderiam ter impacto negativo na qualidade de vida. Os dados de desutilidade para cada evento foram considerados conforme consta na Tabela 7.

Para representar o impacto de cada evento, multiplicamos a desutilidade estimada pela duração estimada de cada evento. Após, para cada grupo de tratamento, multiplicamos essa desutilidade pela incidência relativa a cada evento (Tabela 5) e então somamos as desutilidades de forma a identificar o impacto médio na qualidade de vida em cada paciente por tratamento.

A média anual de AVAQs perdidos devido a todos os eventos adversos no grupo cabozantinibe foi de -0,0096, e no grupo cuidados usuais foi de -0,0022.

**Tabela 7: Desutilidade dos eventos adversos**

| Evento                             | Desutilidade normalizada <sup>a,b</sup> | Duração (dias) | AVAQs perdidos por evento | Fonte                             |
|------------------------------------|-----------------------------------------|----------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Fadiga                             | -0,070                                  | 7              | -0,0014                   | NICE, 2022 [TA 911] <sup>23</sup> |
| Diarreia                           | -0,163                                  | 7              | -0,0031                   | Swinburn, 2012 <sup>21</sup>      |
| Hipertensão                        | -0,081                                  | 365,25         | -0,0810                   | NICE, 2022 [TA 911] <sup>23</sup> |
| Náusea                             | -0,058                                  | 7              | -0,0011                   | Swinburn, 2012 <sup>21</sup>      |
| Mucosite oral                      | -0,083                                  | 10             | -0,0023                   | Chen, 2025 <sup>24</sup>          |
| Eritrodisestesia palmo-plantar     | -0,179                                  | 7              | -0,0034                   | Swinburn, 2012 <sup>21</sup>      |
| Evento tromboembólico <sup>c</sup> | -0,105                                  | 90             | -0,0259                   | Utne, 2016 <sup>25</sup>          |

<sup>a</sup>Valor normalizado para população brasileira de acordo com valores de utilidade reportados por Santos et al., 2021, para população com idade acima de 60 anos.<sup>20</sup>

<sup>b</sup> Valores de utilidade referenciais para normalização obtidos a partir de Janssen et al., 2019, sendo utilizados parâmetros relacionados à população holandesa (mucosite), dinamarquesa (evento tromboembólico) e inglesa (demais eventos adversos), com idade entre 55 e 64 anos.<sup>22</sup>

<sup>c</sup> Utilizados valores de utilidade referentes a trombose venosa profunda como *proxy* para evento tromboembólico.

AVAQ: anos de vida ajustados para a qualidade.

Fonte: elaboração própria.

### **3.5.7. Parâmetros de consumo de recursos e custos do modelo**

#### **3.5.7.1. Custos das intervenções**

No modelo, foram considerados como custos da intervenção somente o cabozantinibe, enquanto o paciente estivesse no estado pré-progressão e não houvesse descontinuado o tratamento. 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%, estão apresentados na Tabela 8.

A proporção de uso de cada uma das posologias seguiu o observado no 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. Optamos pelos dados desta coorte de forma conservadora, pois entre pacientes com tumores pancreáticos foi observada maior redução de dose. Dessa forma, atribuímos 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. De forma a reduzir o custo de tratamento para pacientes que utilizam maiores doses de cabozantinibe, desconto de 7,5% e de 1,5% foi aplicado para as apresentações de 60 mg e de 40 mg, respectivamente.

**Tabela 8: Preço de Cabometyx®(cabozantinibe).**

| Apresentação                           | Posologia             | Proporção em uso | Custo atual (PF 18%) <sup>a</sup> | Preço proposto |
|----------------------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------------------|----------------|
| 60 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30 | 60 mg, uma vez ao dia | 34%              | R\$ 47.624,13                     | R\$ 44.065,44  |
| 40 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30 | 40 mg, uma vez ao dia | 17%              | R\$ 44.736,49                     | R\$ 44.065,44  |
| 20 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30 | 20 mg, uma vez ao dia | 49%              | R\$ 22.368,24                     | R\$ 22.368,24  |

<sup>a</sup> De acordo com CMED publicada em 10 de junho de 2026.

ICMS: Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços; PF: preço fábrica.

Fonte: elaboração própria.

### 3.5.7.2. Custos do cabozantinibe ajustado para múltiplas indicações

Conforme apresentado na seção 3.4. (estrutura do modelo), 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.

#### 3.5.7.2.1. Estimativa do consumo de cabozantinibe para as indicações de câncer renal e de tireoide

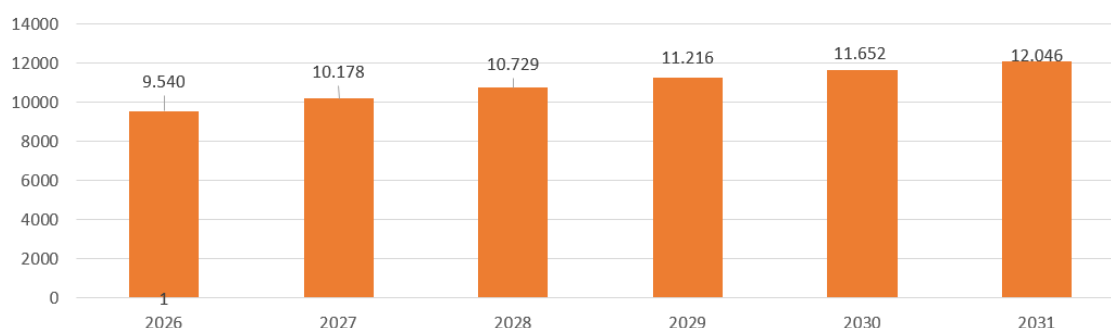
As projeções de vendas para as indicações de câncer renal e de tireoide foram baseadas na série histórica anual de 2021 a 2025 para cabozantinibe 20 mg, 40 mg e 60 mg no mercado privado, considerando como desfecho principal o volume total anual, obtido pela soma das três apresentações (dados mantidos em sigilo pela Ipsen). Dado o padrão de crescimento com desaceleração observado na série, foi utilizado um modelo de regressão logarítmica, expresso por " $y = a + b \times \ln(x)$ ", em que "x" representa o tempo em sequência anual. Os coeficientes do modelo foram estimados a partir da relação entre o total histórico e  $\ln(x)$ . A adequação do ajuste foi avaliada pela correlação entre o total e  $\ln(x)$ , sendo de 0,985. As projeções de 2026 a 2031 foram então calculadas com base na equação ajustada, e os volumes totais estimados foram distribuídos entre as dosagens segundo a participação relativa observada em 2025 (Tabela 9). Os volumes projetados estão apresentados na Figura 3 e Figura 4.

**Tabela 9: Consumo anual projetado de cabozantinibe na Saúde suplementar para câncer de células renais e de tireoide.**

| Ano                    | 20 mg projetado | 40 mg projetado | 60 mg projetado | Total<br>Projetado |
|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| 2026                   | 3.766           | 3.687           | 2.087           | 9.540              |
| 2027                   | 4.017           | 3.934           | 2.227           | 10.178             |
| 2028                   | 4.235           | 4.147           | 2.347           | 10.729             |
| 2029                   | 4.428           | 4.335           | 2.454           | 11.216             |
| 2030                   | 4.599           | 4.503           | 2.549           | 11.652             |
| 2031                   | 4.755           | 4.656           | 2.635           | 12.046             |
| <b>Total 2027-2031</b> | <b>22.035</b>   | <b>21.574</b>   | <b>12.212</b>   | <b>55.821</b>      |

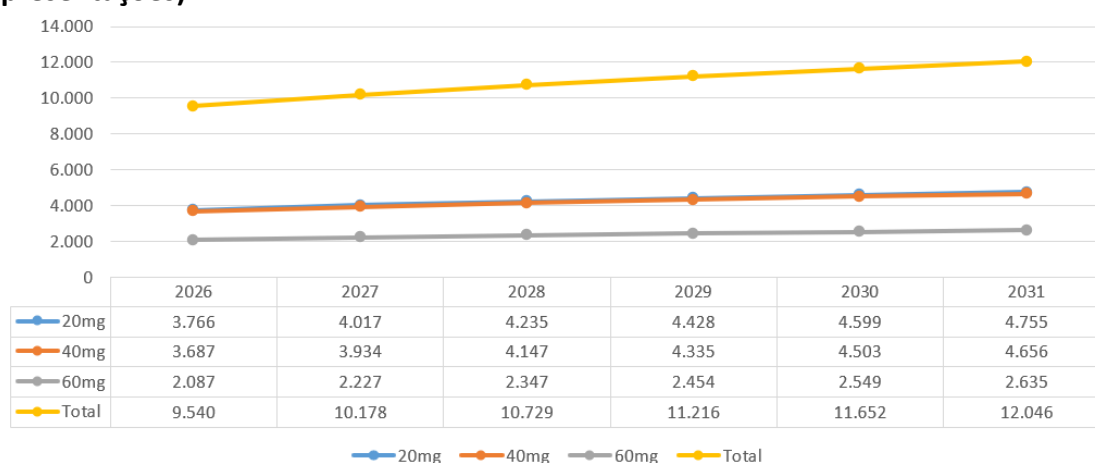
Fonte: elaboração própria.

**Figura 3: Consumo anual de cabozantinibe projetado na Saúde suplementar para câncer de células renais e de tireoide, em número de caixas com 30 comprimidos.**



Fonte: elaboração própria.

**Figura 4: Consumo anual de cabozantinibe projetado na Saúde suplementar para câncer de células renais e de tireoide (dados separados para as diferentes apresentações).**



Fonte: elaboração própria.

### 3.5.7.2.2. Estimativa do consumo de cabozantinibe para a indicação de tumores neuroendócrinos

Os dados de consumo ano a ano de cabozantinibe (por caixa) foram obtidos a partir das proporções de pacientes em uso de cabozantinibe em cada ciclo, oriundas do modelo de custo-efetividade, conforme apresentado na Tabela 10.

**Tabela 10: Caixas de cabozantinibe utilizadas por paciente ao longo do modelo (cinco primeiros anos).**

| Ano                    | pNET | epNET | Combinado |
|------------------------|------|-------|-----------|
| Ano 1 (ciclos 0 a 12)  | 7,99 | 6,73  | 6,89      |
| Ano 2 (ciclos 13 a 25) | 2,96 | 1,55  | 1,73      |
| Ano 3 (ciclos 26 a 38) | 1,10 | 0,36  | 0,45      |
| Ano 4 (ciclos 39 a 51) | 0,41 | 0,08  | 0,12      |
| Ano 5 (ciclos 52 a 64) | 0,05 | 0,01  | 0,01      |

Considera que cada ciclo utiliza 28 comprimidos, correspondendo a 0,93 caixas. Assume que 12,8% dos pacientes possuem pNET e 87,2% epNET.

Fonte: elaboração própria.

Para estimar o consumo total por paciente para os anos de 2027 a 2031, utilizou-se as estimativas populacionais de pacientes entrantes ano a ano, ou seja, pacientes iniciando cabozantinibe, conforme análise do impacto orçamentário. Para pacientes que entraram em 2027, é computado o total de caixas consumidas durante os cinco anos do modelo (9,21 caixas); para pacientes que entraram em 2029 no modelo de impacto orçamentário, são computados os quantitativos dos três primeiros anos do modelo (9,08 caixas); já para os pacientes que entraram no último ano do impacto orçamentário (2031), é computado o consumo referente ao primeiro ano (6,89 caixas) (Tabela 11).

**Tabela 11: Projeção de caixas de cabozantinibe a serem utilizadas para o tratamento de tumores neuroendócrinos.**

| Ano de entrada na análise de impacto orçamentário | Pacientes iniciando cabozantinibe | Consumo de cabozantinibe (caixas durante tempo no modelo) |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 2027                                              | 112                               | 1.034                                                     |
| 2028                                              | 45                                | 412                                                       |
| 2029                                              | 54                                | 492                                                       |
| 2030                                              | 64                                | 549                                                       |
| 2031                                              | 73                                | 506                                                       |
| Total                                             | 348                               | 2.993                                                     |
| Cabozantinibe 60mg (30cps)                        |                                   | 1.018                                                     |
| Cabozantinibe 40mg (30cps)                        |                                   | 509                                                       |
| Cabozantinibe 20mg (30cps)                        |                                   | 1.467                                                     |

Pacientes utilizando cabozantinibe conforme estimativa populacional do impacto orçamentário, aplicando a taxa de adoção referente ao cenário base.

Assume a distribuição das doses utilizada no modelo de custo-efetividade, sendo 49% com 20 mg, 17% com 40 mg e 34% com 60 mg.

Fonte: elaboração própria.

### 3.5.7.2.3. Custo ajustado para múltiplas indicações

Na Tabela 12 apresentamos o quantitativo de cabozantinibe a ser utilizado com tumores neuroendócrinos de 2027 a 2031 em contraste com o quantitativo a ser utilizado para câncer de células renais e de câncer de tireoide. Considerando a apresentação de 60 mg, para cada paciente esperado em uso de cabozantinibe para NETs, 12 pacientes utilizarão para outras indicações. Para a apresentação de 40 mg a relação é de 2 para 85, e para a de 20 mg é de 1 para 15.

**Tabela 12: Relação de uso de medicamentos para tumores neuroendócrinos entre 2027 e 2031 em comparação a outras indicações.**

| Apresentação                       | Quantidade câncer renal e tireoide | Quantidade tumores neuroendócrinos | Relação |
|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------|
| <b>Cabozantinibe 60mg (30 cps)</b> | 12.212                             | 1.018                              | 1/12    |
| <b>Cabozantinibe 40mg (30 cps)</b> | 21.574                             | 509                                | 2/85    |
| <b>Cabozantinibe 20mg (30 cps)</b> | 22.035                             | 1.467                              | 1/15    |

Cps: comprimidos.

Fonte: elaboração própria.

Assim, o próximo passo é transferir o desconto aplicado que incidirá para as indicações já existentes para a indicação proposta. Por exemplo, a caixa de 60 mg terá desconto de 7,5%, sendo que para cada paciente adicional a ser tratado com essa apresentação, outros 12 pacientes receberão o desconto ofertado. Assim, o desconto real incidente seria de aproximadamente 97,1%, resultando em R\$ 1.364,37. Isso significa que o custo total de caixas de 60 mg ao preço proposto (13.230 caixas x R\$ 44.065,44) tem o custo equivalente a continuar comprando o medicamento ao custo atual para as indicações vigentes (12.212 caixas x R\$ 47.624,13) e adquirir por R\$ 1.364,37 o medicamento para NETs (1.018 caixas). Dada pela função abaixo:

$$Caj = \frac{Cpr * Vat + Cpr * Vinc - Cat * Vat}{Vinc}$$

Onde:

Caj: Custo ajustado;

Cpr: Custo proposto;

Cat: Custo atual;

Vat: Volume atual;

Vinc: Volume incremental.

Assim, os custos ajustados das diferentes apresentações do cabozantinibe, utilizados para os cálculos do caso base, são apresentadas na Tabela 13.

**Tabela 13: Custo do cabozantinibe ajustado para múltiplas indicações.**

| Apresentação                       | Custo atual   | Preço proposto | Custo ajustado para múltiplas indicações |
|------------------------------------|---------------|----------------|------------------------------------------|
| <b>Cabozantinibe 60mg (30 cps)</b> | R\$ 47.624,13 | R\$ 44.065,44  | R\$ 1.364,37                             |
| <b>Cabozantinibe 40mg (30 cps)</b> | R\$ 44.736,49 | R\$ 44.065,44  | R\$ 15.614,88                            |
| <b>Cabozantinibe 20mg (30 cps)</b> | R\$ 22.368,24 | R\$ 22.368,24  | R\$ 22.368,24                            |

Cps: comprimidos.

Fonte: elaboração própria.

#### 3.5.7.2.4. Impacto do desconto em assumindo múltiplas indicações

Considerando o volume projetado para o uso com as indicações já existentes, assumindo o custo atualmente praticado (PF18%), o custo em cinco anos para a Saúde Suplementar seria de R\$ 2.039.615.079 (R\$ 47.624,13 x 12.212 caixas de 60mg + R\$ 44.736,49 x 21.574 caixas de 40mg + R\$ 22.368,24 x 22.035 caixas de 20mg). Considerando o desconto de 7,5% na apresentação de 60 mg e de 1,5% na apresentação de 40mg, teríamos um custo de R\$ 1.981.679.124, ou seja, R\$ 57.935.955 menor.

Por sua vez, o custo atribuído projetado para NETs em cinco anos, considerando o PF 18% é de R\$ 104.066.446 (R\$ 47.624,13 x 1.018 caixas de 60mg + R\$ 44.736,49 x 509 caixas de 40mg + R\$ 22.368,24 x 1.467 caixas de 20mg); considerando o desconto ofertado, passa a ser de R\$ 100.102.135. Transpondo o desconto com múltiplas indicações, da ordem de R\$ 58 milhões, teremos um custo ajustado total de R\$ 42.166.180 para a indicação de cabozantinibe. Assim, o desconto praticado de 7,5% e 1,5% para as apresentações de 60 e 40mg respectivamente, configuram a uma redução (desconto ajustado para múltiplas indicações) de aproximadamente 59,5% sobre o total que seria gasto com aquisição de cabozantinibe para o tratamento de NETs.

#### 3.5.7.3. *Custos com eventos adversos*

Na Tabela 14 é apresentado o custo de cada evento adverso, obtido por microcusteio. Para estabelecer o custo por ciclo e ano de tratamento, considerou-se a frequência anualizada de eventos em cada grupo de tratamento (Tabela 5) e o tempo de acompanhamento do estudo.

**Tabela 14: Custo dos eventos adversos**

| Eventos adversos     | Cabozantinibe |                      | Cuidados usuais      |
|----------------------|---------------|----------------------|----------------------|
|                      | Custo evento  | Custo médio/paciente | Custo médio/paciente |
| <b>Fadiga</b>        | R\$ 329,95    | R\$ 20,44            | R\$ 10,17            |
| <b>Diarreia</b>      | R\$ 335,08    | R\$ 15,56            | R\$ 5,16             |
| <b>Hipertensão</b>   | R\$ 438,73    | R\$ 47,55            | R\$ 11,26            |
| <b>Náusea</b>        | R\$ 384,45    | R\$ 6,94             | R\$ 1,97             |
| <b>Mucosite oral</b> | R\$ 875,55    | R\$ 22,59            | R\$ 0,00             |

|                                       |              |            |           |
|---------------------------------------|--------------|------------|-----------|
| <b>Eritrodisestesia palmo-plantar</b> | R\$ 856,86   | R\$ 22,11  | R\$ 0,00  |
| <b>Evento tromboembólico</b>          | R\$ 1.136,44 | R\$ 20,53  | R\$ 0,00  |
| <b>Custo anual</b>                    |              | R\$ 155,73 | R\$ 28,57 |
| <b>Custo por ciclo</b>                |              | R\$ 11,94  | R\$ 2,19  |

O custo médio por paciente foi obtido pela multiplicação do custo do evento pela sua frequência anual.  
Fonte: elaboração própria.

#### 3.5.7.4. Custos com acompanhamento clínico

Na Tabela 15 é apresentado o custo de cada estado de saúde, estimado através de método de microcusteio (Apêndice 1). São considerados como custos de acompanhamento consultas, exames, atendimento médico e o custo com os análogos de somatostatina (ocreotida e lanreotida) recebidos durante o período que o paciente esteve em cada estado.

**Tabela 15: Custo com acompanhamento clínico por estado de saúde.**

| <b>Estado de saúde</b> | <b>Custo anual</b> | <b>Custo por ciclo</b> |
|------------------------|--------------------|------------------------|
| <b>Pré-progressão</b>  | R\$ 82.527,90      | R\$ 6.326,57           |
| <b>Progressão</b>      | R\$ 97.424,86      | R\$ 7.468,57           |

Fonte: elaboração própria.

No estado de saúde óbito não incidem custos além do custo de transição, estimado em R\$ 33.657,35 (custos de final de vida).

### 3.6. Análise de sensibilidade

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.

Além disso, de forma a identificar os parâmetros que mais influenciam a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) no modelo, foi realizada uma análise de sensibilidade determinística univariada (ASDU), assumindo como base o valor resultante da análise de custo-utilidade. Também foi realizada análise de sensibilidade probabilística (ASP), de forma a avaliar a consistência geral do modelo; foram configuradas 1.000 simulações, e em sua execução, todos os parâmetros variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura. 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. As variáveis utilizadas nas análises de sensibilidade, sua variabilidade e distribuição estão apresentadas na Tabela 16.

**Tabela 16: Parâmetros utilizados nas análises de sensibilidade probabilística e determinística univariada.**

| Parâmetro                                       | Estimativa | Limite inferior | Limite superior | Distribuição | Fonte da variabilidade                        |
|-------------------------------------------------|------------|-----------------|-----------------|--------------|-----------------------------------------------|
| Taxa de desconto                                | 5%         | 0,0%            | 10,0%           | Beta         | Ministério da Saúde, 2014 <sup>12</sup>       |
| Idade de censura no modelo                      | 90         | 80              | 100             | Triangular   | Assumido                                      |
| Idade                                           | 64,5       | 55              | 75              | Triangular   | Assumido                                      |
| Proporção com tumores pancreáticos              | 12,8%      | 12,0%           | 13,7%           | Beta         | Análise microdados RHC (2020 - 2022)          |
| Sobrevida livre de progressão - pNET            | 0,23       | 0,12            | 0,42            | Log-normal   | CABINET (Chan, 2024) <sup>7</sup>             |
| Sobrevida livre de progressão - epNET           | 0,38       | 0,25            | 0,58            | Log-normal   | CABINET (Chan, 2024) <sup>7</sup>             |
| Sobrevida global - ajustada - pNET              | 0,65       | 0,57            | 0,74            | Log-normal   | Assumido EP 10% da estimativa ponto           |
| Sobrevida global - ajustada - epNET             | 0,74       | 0,67            | 0,81            | Log-normal   | Assumido EP 10% da estimativa ponto           |
| Cabozantinibe: fadiga                           | 6,19%      | 4,05%           | 8,64%           | Beta         | CABINET (Chan, 2024) <sup>7</sup> - Calculado |
| Cabozantinibe: diarreia                         | 4,64%      | 2,80%           | 6,84%           | Beta         | CABINET (Chan, 2024) <sup>7</sup> - Calculado |
| Cabozantinibe: hipertensão                      | 10,84%     | 8,04%           | 13,80%          | Beta         | CABINET (Chan, 2024) <sup>7</sup> - Calculado |
| Cabozantinibe: náusea                           | 1,81%      | 0,73%           | 3,31%           | Beta         | CABINET (Chan, 2024) <sup>7</sup> - Calculado |
| Cabozantinibe: mucosite                         | 2,58%      | 1,25%           | 4,32%           | Beta         | CABINET (Chan, 2024) <sup>7</sup> - Calculado |
| Cabozantinibe: eritrodisestesia palmo-plantar   | 2,58%      | 1,25%           | 4,32%           | Beta         | CABINET (Chan, 2024) <sup>7</sup> - Calculado |
| Cabozantinibe: evento tromboembólico            | 1,81%      | 0,73%           | 3,31%           | Beta         | CABINET (Chan, 2024) <sup>7</sup> - Calculado |
| Cuidados usuais: fadiga                         | 3,08%      | 1,15%           | 5,79%           | Beta         | CABINET (Chan, 2024) <sup>7</sup> - Calculado |
| Cuidados usuais: diarreia                       | 1,54%      | 0,32%           | 3,61%           | Beta         | CABINET (Chan, 2024) <sup>7</sup> - Calculado |
| Cuidados usuais: hipertensão                    | 2,57%      | 0,84%           | 5,09%           | Beta         | CABINET (Chan, 2024) <sup>7</sup> - Calculado |
| Cuidados usuais: náuseas                        | 0,51%      | 0,01%           | 1,86%           | Beta         | CABINET (Chan, 2024) <sup>7</sup> - Calculado |
| Cuidados usuais: mucosite                       | 0,00%      | 0,00%           | 0,00%           | Beta         | CABINET (Chan, 2024) <sup>7</sup> - Calculado |
| Cuidados usuais: eritrodisestesia palmo-plantar | 0,00%      | 0,00%           | 0,00%           | Beta         | CABINET (Chan, 2024) <sup>7</sup> - Calculado |
| Cuidados usuais: evento tromboembólico          | 0,00%      | 0,00%           | 0,00%           | Beta         | CABINET (Chan, 2024) <sup>7</sup> - Calculado |
| Utilidade - pré-progressão                      | 0,771      | 0,731           | 0,810           | Beta         | Swinburn, 2012 <sup>21</sup>                  |
| Utilidade - pós-progressão                      | 0,612      | 0,564           | 0,659           | Beta         | Swinburn, 2012 <sup>21</sup>                  |
| Desutilidade - fadiga                           | -0,074     | -0,059          | -0,089          | Normal       | Assumido +/- 20%                              |
| Desutilidade - diarreia                         | -0,171     | -0,225          | -0,126          | Normal       | Swinburn, 2012 <sup>21</sup>                  |

|                                                      |        |        |        |        |                              |
|------------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|------------------------------|
| <b>Desutilidade - hipertensão</b>                    | -0,085 | -0,068 | -0,102 | Normal | Assumido +/- 20%             |
| <b>Desutilidade - náusea</b>                         | -0,061 | -0,103 | -0,042 | Normal | Swinburn, 2012 <sup>21</sup> |
| <b>Desutilidade - mucosite</b>                       | -0,097 | -0,148 | -0,046 | Normal | Chen, 2025 <sup>24</sup>     |
| <b>Desutilidade - eritrodisestesia palmo-plantar</b> | -0,188 | -0,233 | -0,144 | Normal | Swinburn, 2012 <sup>21</sup> |
| <b>Desutilidade - evento tromboembólico</b>          | -0,120 | -0,096 | -0,144 | Normal | Assumido +/- 20%             |
| <b>Cabozantinibe 60 mg: proporção em uso</b>         | 34,0%  | 27,2%  | 40,8%  | Beta   | Assumido +/- 20%             |
| <b>Cabozantinibe 40 mg: proporção em uso</b>         | 17,0%  | 13,6%  | 20,4%  | Beta   | Assumido +/- 20%             |
| <b>Variação de custos assistenciais</b>              | 0,00   | -0,20  | 0,20   | Normal | Assumido +/- 20%             |

Limites considerados como intervalos de confiança de 95% em distribuições normal e log-normal

EP: erro padrão; epNET: tumores neuroendócrinos extrapancreáticos; pNET: tumores neuroendócrinos pancreáticos; RHC: Registro Hospitalar de Câncer.

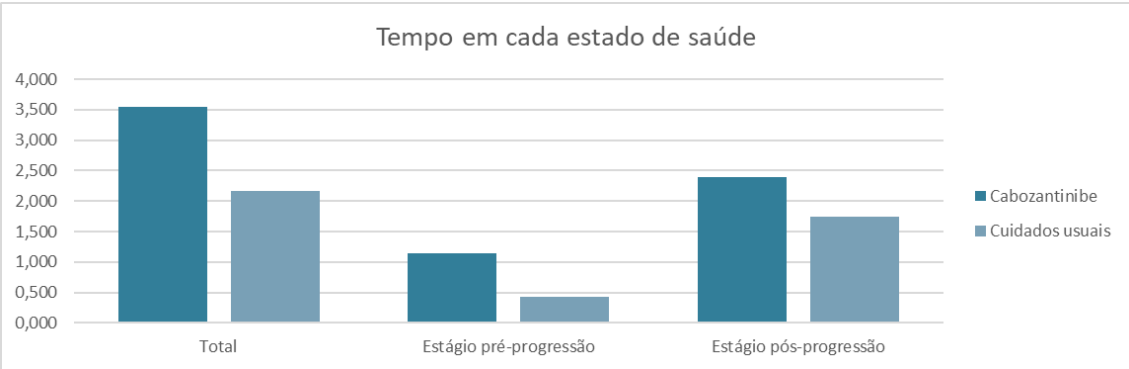
Fonte: elaboração própria.

4. RESULTADOS

4.1. Cenário base

No modelo, a sobrevida total bruta foi de 2,882 anos para o grupo tratado com cabozantinibe e de 1,925 anos para o grupo de cuidados usuais. Os pacientes em uso de cabozantinibe permaneceram, em média, 1,15 anos no estado pré-progressão, dos quais 0,722 anos em uso ativo do medicamento, e 2,389 anos no estado pós-progressão. No grupo de cuidados usuais, os pacientes permaneceram 0,435 anos no estado pré-progressão e 1,738 anos no estado pós-progressão (Figura 5).

Figura 5: Tempo médio em cada estado de saúde.



Fonte: elaboração própria.

Desconsiderando a taxa de desconto de 5%, o número total de AVAQs foi de 2,224 no grupo cabozantinibe e de 1,328 no grupo de cuidados usuais, representando um ganho incremental de 0,896 AVAQs com o uso do cabozantinibe. O número total de anos de vida ganhos (AVGs) foi de 3,539 e 2,173, respectivamente, com um ganho incremental de 1,366 AVGs (Tabela 17). Considerando a aplicação da taxa de desconto de 5%, os AVAQs totais foram de 1,832 para cabozantinibe e 1,183 para cuidados usuais, resultando em um ganho incremental de 0,649 AVAQs. Os AVGs com desconto foram de 2,882 e 1,925, respectivamente, representando um ganho incremental de 0,956 AVGs (Tabela 17: Resultados da análise de custo efetividade (sem taxa de desconto de 5%).

|                                        | Custo total    | AVAQs                 | AVGs                 |
|----------------------------------------|----------------|-----------------------|----------------------|
| Cabozantinibe                          | R\$ 486.954,72 | 2,224                 | 3,539                |
| Cuidados usuais                        | R\$ 240.668,20 | 1,328                 | 2,173                |
| Diferença incremental                  | R\$ 246.286,51 | 0,896                 | 1,366                |
| Razão de custo-efetividade incremental |                | R\$ 274.821,56 / AVAQ | R\$ 180.294,36 / AVG |

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

Tabela 18).

Com o preço de cabozantinibe ajustado para múltiplas indicações, os custos totais acumulados ao longo do horizonte temporal do modelo foram de R\$ 486.954,72 para o grupo

cabozantinibe e R\$ 240.668,20 para o grupo de cuidados usuais, desconsiderando a taxa de desconto anual de 5% (Tabela 17). Considerando a taxa de desconto de 5%, os custos totais foram de R\$ 414.401,32 e R\$ 213.078,40, respectivamente (Tabela 18).

**O uso do cabozantinibe resultou, portanto, em ganhos incrementais de AVAQs e AVGs, associados a um aumento de custos (Figura 6). A RCUI foi de R\$ 310.298,43 por AVAQ e R\$ 210.483,34 por AVG, com taxa de desconto de 5% (Tabela 17: Resultados da análise de custo efetividade (sem taxa de desconto de 5%).**

|                                               | Custo total    | AVAQs                 | AVGs                 |
|-----------------------------------------------|----------------|-----------------------|----------------------|
| <b>Cabozantinibe</b>                          | R\$ 486.954,72 | 2,224                 | 3,539                |
| <b>Cuidados usuais</b>                        | R\$ 240.668,20 | 1,328                 | 2,173                |
| <b>Diferença incremental</b>                  | R\$ 246.286,51 | 0,896                 | 1,366                |
| <b>Razão de custo-efetividade incremental</b> |                | R\$ 274.821,56 / AVAQ | R\$ 180.294,36 / AVG |

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

Fonte: elaboração própria.

Tabela 18). Sem considerar desconto, as razões foram de R\$ 274.821,56 por AVAQ e R\$ 180.298,36 por AVG (Tabela 17).

**Tabela 17: Resultados da análise de custo efetividade (sem taxa de desconto de 5%).**

|                                               | Custo total    | AVAQs                 | AVGs                 |
|-----------------------------------------------|----------------|-----------------------|----------------------|
| <b>Cabozantinibe</b>                          | R\$ 486.954,72 | 2,224                 | 3,539                |
| <b>Cuidados usuais</b>                        | R\$ 240.668,20 | 1,328                 | 2,173                |
| <b>Diferença incremental</b>                  | R\$ 246.286,51 | 0,896                 | 1,366                |
| <b>Razão de custo-efetividade incremental</b> |                | R\$ 274.821,56 / AVAQ | R\$ 180.294,36 / AVG |

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

Fonte: elaboração própria.

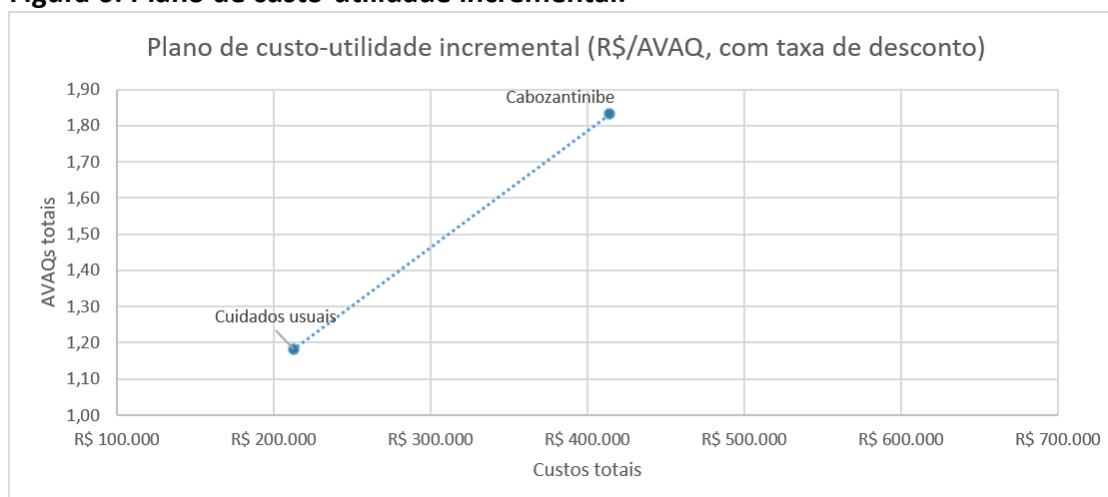
**Tabela 18: Resultados da análise de custo efetividade (com taxa de desconto de 5%).**

|                                               | Custo total    | AVAQs                 | AVGs                 |
|-----------------------------------------------|----------------|-----------------------|----------------------|
| <b>Cabozantinibe</b>                          | R\$ 414.401,32 | 1,832                 | 2,882                |
| <b>Cuidados usuais</b>                        | R\$ 213.078,40 | 1,183                 | 1,925                |
| <b>Diferença incremental</b>                  | R\$ 201.322,92 | 0,649                 | 0,956                |
| <b>Razão de custo-efetividade incremental</b> |                | R\$ 310.298,43 / AVAQ | R\$ 210.483,34 / AVG |

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

Fonte: elaboração própria.

**Figura 6: Plano de custo-utilidade incremental.**



Fonte: elaboração própria.

## 4.2. Análise de sensibilidade

### 4.2.1. Análise de sensibilidade determinística

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.

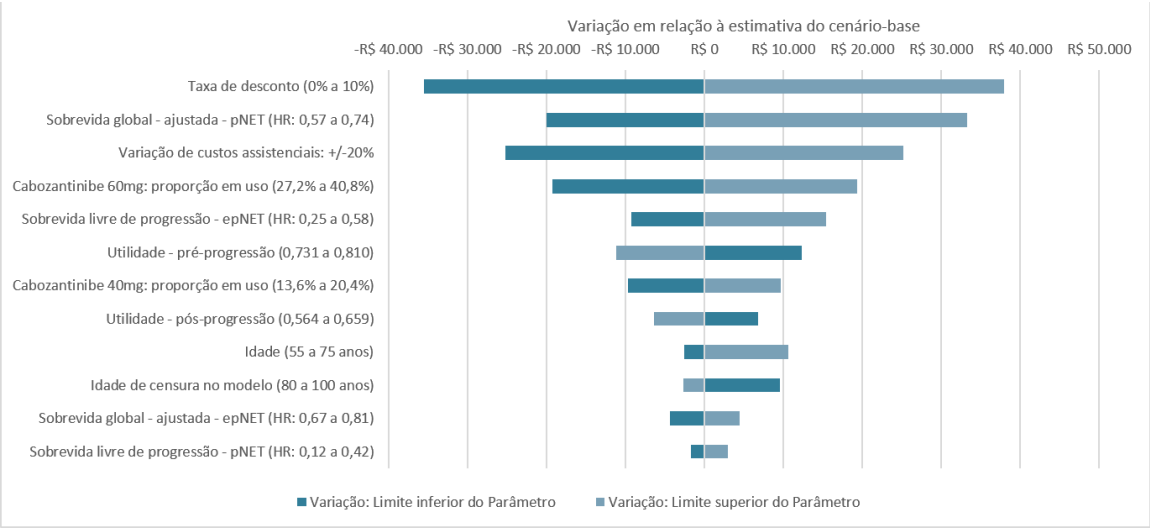
Na Tabela 19 e na Figura 7, apresentamos as 12 variáveis com maior impacto na RCUI; a descrição, valores dos parâmetros para os limites inferior e superior, e RCUI para as demais, estão disponíveis no modelo em MS Excel encaminhado junto ao dossiê de submissão.

**Tabela 19: Parâmetros e resultados da análise de sensibilidade determinística univariada.**

| Parâmetro (limites)                                    | RCUI com limite inferior | RCUI com limite superior |
|--------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Taxa de desconto (0% a 10%)                            | R\$ 274.822/AVAQ         | R\$ 348.298/AVAQ         |
| Sobrevida global - ajustada - pNET (HR 0,57 a 0,74)    | R\$ 290.281/AVAQ         | R\$ 343.601/AVAQ         |
| Variação de custos assistenciais: +/-20%               | R\$ 285.060/AVAQ         | R\$ 335.537/AVAQ         |
| Cabozantinibe 60 mg: proporção em uso (27,2% a 40,8%)  | R\$ 291.005/AVAQ         | R\$ 329.592/AVAQ         |
| Utilidade - pré-progressão (0,731 a 0,810)             | R\$ 301.059/AVAQ         | R\$ 325.664/AVAQ         |
| Sobrevida livre de progressão - epNET (HR 0,25 a 0,58) | R\$ 322.628/AVAQ         | R\$ 299.152/AVAQ         |
| Idade (55 a 75 anos)                                   | R\$ 300.652/AVAQ         | R\$ 319.945/AVAQ         |
| Idade de censura no modelo (80 a 100 anos)             | R\$ 317.129/AVAQ         | R\$ 303.890/AVAQ         |
| Sobrevida global - ajustada - epNET (HR 0,67 a 0,81)   | R\$ 307.726/AVAQ         | R\$ 320.876/AVAQ         |
| Utilidade - pós-progressão (0,564 a 0,659)             | R\$ 319.812/AVAQ         | R\$ 307.644/AVAQ         |
| Cabozantinibe 40 mg: proporção em uso (13,6% a 20,4%)  | R\$ 305.927/AVAQ         | R\$ 314.787/AVAQ         |
| Sobrevida livre de progressão - pNET (HR 0,12 a 0,42)  | R\$ 308.560/AVAQ         | R\$ 313.295/AVAQ         |

AVAQ: anos de vida ajustados para a qualidade; epNET: tumores neuroendócrinos extrapancreáticos; HR: *hazard ratio*; pNET: tumores neuroendócrinos pancreáticos; RCUI: razão de custo utilidade incremental.  
Fonte: elaboração própria.

**Figura 7: Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística univariada.**



Fonte: elaboração própria.

**4.2.2. Análise de sensibilidade probabilística**

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 simulações realizadas resultaram em maior custo e maior utilidade para cabozantinibe versus cuidados usuais. Os resultados da ASP estão apresentados na Figura 8.

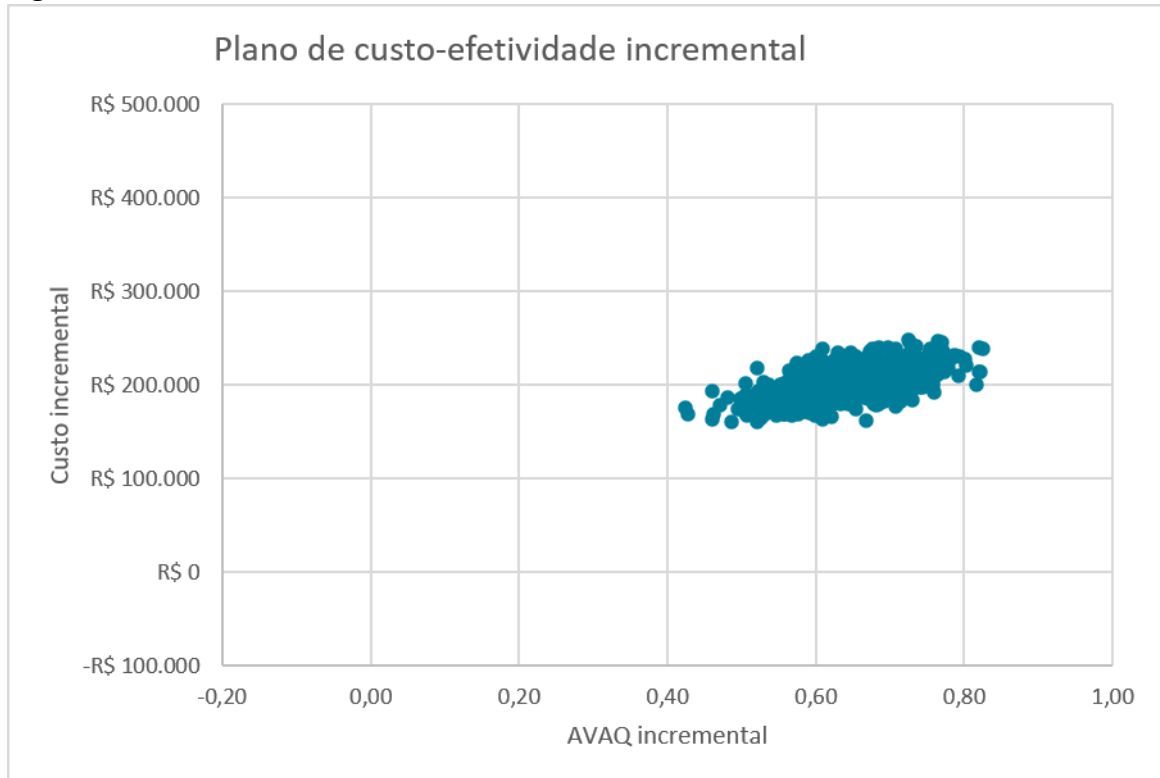
**Tabela 20: Resultados da análise de sensibilidade probabilística.**

| Análise                  | Cabozantinibe |             | Cuidados usuais |             | RCUI (R\$/AVAQ)  |
|--------------------------|---------------|-------------|-----------------|-------------|------------------|
|                          | AVAQs         | Custos      | AVAQs           | Custos      |                  |
| Análise Determinística   | 1,83          | R\$ 414.401 | 1,18            | R\$ 213.078 | R\$ 310.298/AVAQ |
| Análise Probabilística   | 1,82          | R\$ 413.959 | 1,18            | R\$ 211.930 | R\$ 313.067/AVAQ |
| ICr95% - Limite inferior | 1,72          | R\$ 351.237 | 1,05            | R\$ 166.585 | R\$ 267.678/AVAQ |
| ICr95% - Limite superior | 1,93          | R\$ 475.721 | 1,34            | R\$ 261.905 | R\$ 369.428/AVAQ |

AVAQ: anos de vida ajustados para a qualidade; AVG: anos de vida ganhos; ICr95%: intervalo de credibilidade de 95%; RCUI: razão de custo-utilidade incremental.

Fonte: elaboração própria.

**Figura 8: Plano de custo-efetividade incremental de cabozantinibe vs. cuidados usuais.**



Fonte: elaboração própria.

#### **4.2.3. Análise de cenários**

Realizamos análise de cenários considerando 16 cenários diferentes (Tabela 21).

**Tabela 21: Resultados da análise determinística de cenários.**

| Cenário                                                           | Custos incrementais | AVAQs incrementais | RCUI              | Variação da RCUI do caso base |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|-------------------|-------------------------------|
| Cenário base (com taxa de desconto anual de 5%)                   | R\$ 201.323         | 0,65               | R\$ 310.298/AVAQ  | NA                            |
| Sem considerar ajuste para múltiplas indicações                   | R\$ 365.535         | 0,65               | R\$ 563.398/AVAQ  | 81,57%                        |
| Sem considerar ajuste para <i>crossover</i> para sobrevida global | R\$ 144.558         | 0,30               | R\$ 475.292/AVAQ  | 53,17%                        |
| Extrapolação epNET: Weibull                                       | R\$ 284.059         | 0,67               | R\$ 425.467/AVAQ  | 37,12%                        |
| Extrapolação epNET: Log-logística                                 | R\$ 258.193         | 0,65               | R\$ 394.756/AV2AQ | 27,22%                        |
| Somente tumores pancreáticos                                      | R\$ 169.342         | 0,44               | R\$ 389.016/AVAQ  | 25,37%                        |
| Extrapolação epNET: GenGamma                                      | R\$ 237.917         | 0,66               | R\$ 360.909/AVAQ  | 16,31%                        |
| Extrapolação epNET: Log-normal                                    | R\$ 178.753         | 0,52               | R\$ 346.650/AVAQ  | 11,71%                        |
| Extrapolação epNET: Exponencial                                   | R\$ 189.633         | 0,65               | R\$ 293.534/AVAQ  | -5,40%                        |
| Sem normalizar valores de utilidade para população geral          | R\$ 201.323         | 0,68               | R\$ 295.556/AVAQ  | -4,75%                        |
| Idade de censura: 80 anos                                         | R\$ 187.073         | 0,58               | R\$ 324.793/AVAQ  | 4,67%                         |
| Extrapolação pNET: Log-logística                                  | R\$ 212.202         | 0,66               | R\$ 321.221/AVAQ  | 3,52%                         |
| Somente tumores extra pancreáticos                                | R\$ 194.853         | 0,61               | R\$ 319.812/AVAQ  | 3,07%                         |
| Extrapolação pNET: Weibull                                        | R\$ 212.046         | 0,67               | R\$ 317.907/AVAQ  | 2,45%                         |
| Extrapolação pNET: Log-normal                                     | R\$ 198.945         | 0,63               | R\$ 317.165/AVAQ  | 2,21%                         |
| Extrapolação pNET: GenGamma                                       | R\$ 200.494         | 0,64               | R\$ 314.763/AVAQ  | 1,44%                         |
| Idade de censura: 100 anos                                        | R\$ 203.297         | 0,66               | R\$ 307.644/AVAQ  | -0,86%                        |
| Extrapolação pNET: Exponencial                                    | R\$ 201.300         | 0,65               | R\$ 310.152/AVAQ  | -0,05%                        |

AVAQ: anos de vida ajustados para a qualidade; epNET: tumores neuroendócrinos extrapancreáticos; NA: não aplicável; pNET: tumores neuroendócrinos pancreáticos; RCUI: razão de custo-utilidade incremental.

Fonte: elaboração própria.

A maioria dos cenários apresentou uma variação menor que 20% em relação ao cenário base, sendo alguns com variação negativa, ou seja, valor de RCUI menor do que o observado no cenário base. As maiores variações foram observadas ao desconsiderar o desconto para as múltiplas indicações, justificável pelo fato do maior volume de vendas do cabozantinibe ser referente ao tratamento de câncer renal e de tireoide, e ao desconsiderar da análise o ajuste para *crossover* no dado de SG, compreensível pelo fato de 36% (32 pacientes) dos pacientes randomizados para placebo terem recebido novos tratamentos após a progressão, influenciando significativamente no resultado da SG. Os valores de custo-efetividade foram semelhantes independentemente da localização do tumor, sendo R\$ 425.467/AVAQ para pNET e R\$ 293.534/AVAQ para epNET.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi desenvolvido um modelo de custo-efetividade para a avaliação econômica do cabozantinibe no tratamento de tumores neuroendócrinos localmente avançados ou metastáticos, na perspectiva da saúde suplementar brasileira. O modelo, adaptado de um modelo internacional, consistiu em uma análise de sobrevida particionada com três estados de saúde (pré-progressão, progressão e óbito), buscando captar a complexidade da condição avaliada ao longo de um horizonte temporal de vida, com censura aos 90 anos.

Como pontos positivos do modelo, podemos evidenciar:

- Análise para múltiplas indicações, permitindo quantificar o impacto financeiro do desconto proposto para as demais indicações já cobertas pela ANS.
- Apresentação dos resultados como AVAQs ganho, uma medida abrangente e classicamente utilizada em avaliações econômicas, além de AVGs, também muito importante no contexto de doenças oncológicas;
- Os dados de eficácia (SLP e SG) obtidos diretamente de estudo clínico randomizado CABINET, que avaliou a população de interesse, com alta validade externa;
- Identificação de parâmetros de custos e de utilidade com adaptação à população brasileira;
- Realização de diversas análises de sensibilidade, incluindo análises determinísticas univariada e probabilística, além de análise de cenários, avaliando e indicando a consistência e robustez dos resultados apresentados.

Dessa forma, pode-se afirmar que o presente estudo de avaliação econômica apresenta evidências robustas de que o tratamento com cabozantinibe oferece ganhos importantes para os pacientes. O uso de cabozantinibe, em comparação aos cuidados usuais, proporciona um ganho incremental de 0,649 AVAQs, associado a um custo incremental de R\$ 201.322,92 (considerando a taxa de desconto de 5%). Isso resultou em uma RCUI de R\$ 310.298,43/AVAQ, com taxa de desconto de 5%, e de R\$ 274.821,56/AVAQ sem considerar a taxa de desconto. Além disso, o tratamento com cabozantinibe resultou em um ganho incremental de 0,956 AVG e uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 210.483,34/AVG (com taxa de desconto de 5%). Essa estimativa de custo-efetividade está em linha com o que se observa para tratamentos oncológicos em contextos similares, especialmente quando comparados à ausência de tratamento ativo, em uma condição clínica grave e com uma necessidade terapêutica claramente não atendida.

As análises de sensibilidade, tanto determinística univariada quanto probabilística, mostraram que os resultados são consistentes, com a RCUI na análise probabilística em R\$ 313.067/AVAQ e um intervalo de credibilidade de 95% variando de R\$ 267.678/AVAQ a R\$ 369.428/AVAQ. O modelo demonstrou convergência e estabilidade, com todas as simulações resultando em maior custo e maior utilidade para o cabozantinibe em comparação aos cuidados usuais. A análise de cenários também revelou que, frente a diferentes suposições, a maioria dos cenários apresentou variação inferior a 20% em relação ao cenário base. A maior variação foi observada ao desconsiderar o ajuste para múltiplas indicações, seguido do ajuste para *crossover* no resultado de SG, o que ressalta a relevância de se considerar esses fatores na análise.

Por fim, destacamos a importância de contextualizar os resultados econômicos com a efetividade clínica, o impacto orçamentário e as necessidades não atendidas da população-alvo. No contexto clínico, o cabozantinibe se destaca por sua capacidade de oferecer uma alternativa terapêutica promissora para uma população de pacientes que, até o momento, possui opções de tratamento limitadas. O medicamento demonstrou benefício significativo na SLP, independentemente do sítio de origem do tumor, além de resultados positivos na taxa de resposta e SG, com um perfil de segurança adequado.

A inclusão do cabozantinibe como tratamento na saúde suplementar brasileira deve considerar não apenas o custo, mas o valor global oferecido pela intervenção, especialmente em termos de melhora na sobrevida e qualidade de vida para pacientes que atualmente possuem opções terapêuticas restritas. Os resultados apresentados neste relatório fornecem suporte para a tomada de decisão pelos gestores de saúde, evidenciando que o cabozantinibe é uma opção viável e benéfica para o tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos avançados ou metastáticos, com uso prévio de duas ou mais terapias.

## 6. REFERÊNCIAS

1. O'Donnell H, McCullagh L, Barry M, Walsh C. The Interaction between Price Negotiations and Heterogeneity: Implications for Economic Evaluations. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak*. fevereiro de 2020;40(2):144–55. doi:10.1177/0272989X19900179 PubMed PMID: 32009545.
2. Zhang JY, Kunz PL. Making Sense of a Complex Disease: A Practical Approach to Managing Neuroendocrine Tumors. *JCO Oncol Pract*. abril de 2022;18(4):258–64. doi:10.1200/OP.21.00240
3. Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol*. março de 2022;33(1):115–54. doi:10.1007/s12022-022-09708-2
4. World Health Organization (WHO). Classification of Tumours Online [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2025 [citado 2 maio 2025]. Disponível em: <https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/#>.
5. Vinik AI, Chaya C. Clinical Presentation and Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. fevereiro de 2016;30(1):21–48. doi:10.1016/j.hoc.2015.08.006
6. Merola E, Grana CM. Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT): Innovations and Improvements. *Cancers*. 30 de maio de 2023;15(11):2975. doi:10.3390/cancers15112975
7. Chan JA, Geyer S, Zemla T, Knopp MV, Behr S, Pulsipher S, et al. Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 13 de fevereiro de 2025;392(7):653–65. doi:10.1056/NEJMoa2403991
8. Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov*. agosto de 2004;3(8):673–83. doi:10.1038/nrd1468 PubMed PMID: 15286734.
9. Cha Y, Erez T, Reynolds IJ, Kumar D, Ross J, Koytiger G, et al. Drug repurposing from the perspective of pharmaceutical companies. *Br J Pharmacol*. janeiro de 2018;175(2):168–80. doi:10.1111/bph.13798 PubMed PMID: 28369768; PubMed Central PMCID: PMC5758385.
10. Xu Y, Muralidharan BKK, Skordos K. Clinical Pharmacology Insights for Small Molecule and Antibody-Based Drug Products Approved for Multiple Immune-Mediated Indications. *J Clin Pharmacol*. março de 2026;66(3):e70121. doi:10.1002/jcph.70121 PubMed PMID: 41117174.
11. Nosrati M, Nikfar S. Conducting economic evaluation based on basket clinical trial in the area of precision medicine. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. abril de 2021;21(2):169–71. doi:10.1080/14737167.2021.1865158 PubMed PMID: 33356657.
12. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia (BR). Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2026. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_diretriz\\_avaliacao\\_economica\\_3ed.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica_3ed.pdf).
13. 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*. 7 de maio de 2024;68:e230013. doi:10.20945/2359-4292-2023-0013
14. Chauhan A, Yu Q, Ray N, Farooqui Z, Huang B, Durbin EB, et al. Global burden of neuroendocrine tumors and changing incidence in Kentucky. *Oncotarget*. 10 de abril de 2018;9(27):19245–54. doi:10.18632/oncotarget.24983

15. Ma H, Kan Y, Yang J gang. Clinical value of 68 Ga-DOTA-SSTR PET/CT in the diagnosis and detection of neuroendocrine tumors of unknown primary origin: a systematic review and meta-analysis. *Acta Radiol.* setembro de 2021;62(9):1217–28. doi:10.1177/0284185120958412
16. Frilling A, Åkerström G, Falconi M, Pavel M, Ramos J, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. *Endocr Relat Cancer.* outubro de 2012;19(5):R163–85. doi:10.1530/ERC-12-0024
17. Fernandez CJ, Agarwal M, Pottakkat B, Haroon NN, George AS, Pappachan JM. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: A clinical snapshot. *World J Gastrointest Surg.* 27 de março de 2021;13(3):231–55. doi:10.4240/wjgs.v13.i3.231
18. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>.
19. Chan J, Faris J, Murphy J, Blaszkowsky L, Kwak E, McCleary N, et al. Phase II trial of cabozantinib in patients with carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreas.* 2018 mar;47(3):332–361. In: 10th Annual Meeting of the North American Neuroendocrine Tumor Society, October 19–21, 2017, Philadelphia, Pennsylvania. Disponível em: [https://journals.lww.com/pancreasjournal/fulltext/2018/03000/abstracts\\_presented\\_at\\_the\\_10th\\_annual\\_meeting\\_of.12.aspx](https://journals.lww.com/pancreasjournal/fulltext/2018/03000/abstracts_presented_at_the_10th_annual_meeting_of.12.aspx).
20. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes.* dezembro de 2021;19(1):162. doi:10.1186/s12955-021-01671-6
21. Swinburn P, Wang J, Chandiwana D, Mansoor W, Lloyd A. Elicitation of health state utilities in neuroendocrine tumours. *J Med Econ.* 2012;15(4):681–7. doi:10.3111/13696998.2012.670175 PubMed PMID: 22364284.
22. Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goñi JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *Eur J Health Econ.* março de 2019;20(2):205–16. doi:10.1007/s10198-018-0955-5
23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Selpercatinib for untreated RET fusion-positive advanced non-small-cell lung cancer [TA911]: Data collection arrangement (committee papers) [Internet]. London (UK): NICE; September 2023 [citado 2025 Jul 11]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta911/evidence/committee-papers-pdf-13123078237>.
24. Chen Y, Kroesen M, Hoogeman M, Versteegh M, Uyl-de Groot C, Blommestein HM. Treatment-related toxicity, utility and patient-reported outcomes of head and neck cancer patients treated with proton therapy: A longitudinal study. *Clin Transl Radiat Oncol.* março de 2025;51:100913. doi:10.1016/j.ctro.2025.100913 PubMed PMID: 39898329; PubMed Central PMCID: PMC11787426.
25. Utne KK, Tavoly M, Wik HS, Jelsness-Jørgensen LP, Holst R, Sandset PM, et al. Health-related quality of life after deep vein thrombosis. *SpringerPlus.* 8 de agosto de 2016;5(1):1278. doi:10.1186/s40064-016-2949-z

## APÊNDICE 1

**Tabela 1: Custo anual durante estado pré-progressão.**

| Item                                  | % uso | Quantidade | Custo      | Ano  | Correção <sup>a</sup> | Custo atual | Custo total  | Fonte custo  | Descrição                                                                                      |
|---------------------------------------|-------|------------|------------|------|-----------------------|-------------|--------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tomografia computadorizada            | 100%  | 4          | R\$ 296,49 | 2024 | 5,10%                 | R\$ 311,61  | R\$ 1.246,43 | D-TISS - ANS | 25 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DIAGNÓSTICA                                                    |
| Hemograma                             | 100%  | 12         | R\$ 9,85   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 10,35   | R\$ 124,23   | D-TISS - ANS | 40304361 - Hemograma com contagem de plaquetas ou frações (eritrograma, leucograma, plaquetas) |
| Glicose                               | 100%  | 4          | R\$ 3,89   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 4,09    | R\$ 16,35    | D-TISS - ANS | 40302040 - Glicose - pesquisa e/ou dosagem                                                     |
| Sódio                                 | 100%  | 12         | R\$ 5,92   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 6,22    | R\$ 74,66    | D-TISS - ANS | 40302423 - Sódio - pesquisa e/ou dosagem                                                       |
| Potássio                              | 100%  | 12         | R\$ 5,84   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 6,14    | R\$ 73,65    | D-TISS - ANS | 40302318 - Potássio - pesquisa e/ou dosagem                                                    |
| Creatinina                            | 100%  | 12         | R\$ 4,81   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 5,06    | R\$ 60,66    | D-TISS - ANS | 40301630 - Creatinina - pesquisa e/ou dosagem                                                  |
| Transaminase glutâmico-pirúvica (ALT) | 100%  | 12         | R\$ 8,88   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 9,33    | R\$ 111,99   | D-TISS - ANS | 40302512 - Transaminase pirúvica (amino transferase de alanina) - pesquisa e/ou dosagem        |
| Glutâmico-oxalacética (AST)           | 100%  | 12         | R\$ 4,72   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 4,96    | R\$ 59,53    | D-TISS - ANS | 40302504 - Transaminase oxalacética (amino transferase aspartato) - pesquisa e/ou dosagem      |
| Ureia                                 | 100%  | 12         | R\$ 5,18   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 5,44    | R\$ 65,33    | D-TISS - ANS | 40302580 - Uréia - pesquisa e/ou dosagem                                                       |
| T4                                    | 100%  | 6          | R\$ 18,80  | 2024 | 5,10%                 | R\$ 19,76   | R\$ 118,55   | D-TISS - ANS | 40316548 - Tiroxina (T4) - pesquisa e/ou dosagem                                               |
| TSH                                   | 100%  | 6          | R\$ 23,89  | 2024 | 5,10%                 | R\$ 25,11   | R\$ 150,65   | D-TISS - ANS | 40305570 - Prova do TRH-TSH, dosagem do TSH sem fornecimento do material                       |
| Ferro                                 | 100%  | 6          | R\$ 5,25   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 5,52    | R\$ 33,11    | D-TISS - ANS | 40301842 - Ferro sérico - pesquisa e/ou dosagem                                                |
| Albumina                              | 100%  | 6          | R\$ 5,00   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 5,25    | R\$ 31,53    | D-TISS - ANS | 40302385 - Proteínas totais albumina e globulina - pesquisa e/ou dosagem                       |
| Consulta psicólogo                    | 50%   | 26         | R\$ 73,28  | 2024 | 5,10%                 | R\$ 77,02   | R\$ 1.001,21 | D-TISS - ANS | 50000462 - Consulta em psicologia                                                              |
| Consulta nutricionista                | 50%   | 6          | R\$ 55,60  | 2024 | 5,10%                 | R\$ 58,44   | R\$ 175,31   | D-TISS - ANS | 50000560 - Consulta ambulatorial por nutricionista                                             |

|                                                  |      |       |               |      |       |               |               |                                      |                                                                                                              |
|--------------------------------------------------|------|-------|---------------|------|-------|---------------|---------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SSA (lanreotida 120 mg)</b>                   | 32%  | 13,04 | R\$ 4.325,56  | 2025 | NA    | R\$ 4.325,56  | R\$ 18.177,31 | CMED PF 18%<br>(06 de junho de 2025) | SOMATULINE AUTOGEL (120 MG SOL INJ LIB<br>PROL CT ENV AL/PLAS SER PREENC PLAS<br>TRANS AG RETRÁTIL X 0,5 ML) |
| <b>SSA (octreotida 30 mg)</b>                    | 32%  | 13,04 | R\$ 11.350,58 | 2025 | NA    | R\$ 11.350,58 | R\$ 47.698,55 | CMED PF 18%<br>(06 de junho de 2025) | SANDOSTATIN (30 MG PO SUS INJ CT FA VD<br>TRANS + 1 SER DIL X 2 ML + SIST APLIC)                             |
| <b>Consulta médica</b>                           | 100% | 12    | R\$ 109,26    | 2024 | 5,10% | R\$ 114,83    | R\$ 1.377,97  | D-TISS - ANS                         | 10101012 - Consulta em consultório (no<br>horário normal ou preestabelecido)                                 |
| <b>Hospitalização</b>                            | 29%  | 1     | R\$ 30.725,50 | 2023 | 9,54% | R\$ 33.657,35 | R\$ 9.711,14  | Pesquisa<br>unidas 2023              | Internação hospitalar clínica                                                                                |
| <b>Visita à emergência</b>                       | 10%  | 1     | R\$ 103,89    | 2024 | 5,10% | R\$ 109,19    | R\$ 10,92     | D-TISS - ANS                         | 10101039 - Consulta em pronto socorro                                                                        |
| <b>Ácido 5 hidróxi indol acético<br/>(5HIAA)</b> | 100% | 1     | R\$ 66,06     | 2025 | NA    | R\$ 66,06     | R\$ 66,06     | CBHPM                                | 4.03.05.11-2                                                                                                 |
| <b>Total (anual)</b>                             |      |       |               |      |       |               | R\$ 80.385,14 |                                      |                                                                                                              |

<sup>a</sup> Correção pela inflação (IPCA) do período.

Fonte: elaboração própria.

**Tabela 2: Custo anual durante estado pós-progressão.**

| Item                                  | % uso | Quantidade | Custo        | Ano  | Correção <sup>a</sup> | Custo atual  | Custo total   | Fonte custo                       | Descrição                                                                                              |
|---------------------------------------|-------|------------|--------------|------|-----------------------|--------------|---------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tomografia computadorizada            | 100%  | 4          | R\$ 296,49   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 311,61   | R\$ 1.246,43  | D-TISS - ANS                      | 25 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DIAGNÓSTICA                                                            |
| Hemograma                             | 100%  | 6          | R\$ 9,85     | 2024 | 5,10%                 | R\$ 10,35    | R\$ 62,11     | D-TISS - ANS                      | 40304361 - Hemograma com contagem de plaquetas ou frações (eritrograma, leucograma, plaquetas)         |
| Glicose                               | 100%  | 4          | R\$ 3,89     | 2024 | 5,10%                 | R\$ 4,09     | R\$ 16,35     | D-TISS - ANS                      | 40302040 - Glicose - pesquisa e/ou dosagem                                                             |
| Sódio                                 | 100%  | 12         | R\$ 5,92     | 2024 | 5,10%                 | R\$ 6,22     | R\$ 74,66     | D-TISS - ANS                      | 40302423 - Sódio - pesquisa e/ou dosagem                                                               |
| Potássio                              | 100%  | 12         | R\$ 5,84     | 2024 | 5,10%                 | R\$ 6,14     | R\$ 73,65     | D-TISS - ANS                      | 40302318 - Potássio - pesquisa e/ou dosagem                                                            |
| Creatinina                            | 100%  | 12         | R\$ 4,81     | 2024 | 5,10%                 | R\$ 5,06     | R\$ 60,66     | D-TISS - ANS                      | 40301630 - Creatinina - pesquisa e/ou dosagem                                                          |
| Transaminase glutâmico-pirúvica (ALT) | 100%  | 12         | R\$ 8,88     | 2024 | 5,10%                 | R\$ 9,33     | R\$ 111,99    | D-TISS - ANS                      | 40302512 - Transaminase pirúvica (amino transferase de alanina) - pesquisa e/ou dosagem                |
| Glutâmico-oxalacética (AST)           | 100%  | 12         | R\$ 4,72     | 2024 | 5,10%                 | R\$ 4,96     | R\$ 59,53     | D-TISS - ANS                      | 40302504 - Transaminase oxalacética (amino transferase aspartato) - pesquisa e/ou dosagem              |
| Ureia                                 | 100%  | 12         | R\$ 5,18     | 2024 | 5,10%                 | R\$ 5,44     | R\$ 65,33     | D-TISS - ANS                      | 40302580 - Uréia - pesquisa e/ou dosagem                                                               |
| T4                                    | 100%  | 6          | R\$ 18,80    | 2024 | 5,10%                 | R\$ 19,76    | R\$ 118,55    | D-TISS - ANS                      | 40316548 - Tiroxina (T4) - pesquisa e/ou dosagem                                                       |
| TSH                                   | 100%  | 6          | R\$ 23,89    | 2024 | 5,10%                 | R\$ 25,11    | R\$ 150,65    | D-TISS - ANS                      | 40305570 - Prova do TRH-TSH, dosagem do TSH sem fornecimento do material                               |
| Ferro                                 | 100%  | 6          | R\$ 5,25     | 2024 | 5,10%                 | R\$ 5,52     | R\$ 33,11     | D-TISS - ANS                      | 40301842 - Ferro sérico - pesquisa e/ou dosagem                                                        |
| Albumina                              | 100%  | 6          | R\$ 5,00     | 2024 | 5,10%                 | R\$ 5,25     | R\$ 31,53     | D-TISS - ANS                      | 40302385 - Proteínas totais albumina e globulina - pesquisa e/ou dosagem                               |
| Consulta psicólogo                    | 50%   | 26         | R\$ 73,28    | 2024 | 5,10%                 | R\$ 77,02    | R\$ 1.001,21  | D-TISS - ANS                      | 50000462 - Consulta em psicologia                                                                      |
| Consulta nutricionista                | 50%   | 6          | R\$ 55,60    | 2024 | 5,10%                 | R\$ 58,44    | R\$ 175,31    | D-TISS - ANS                      | 50000560 - Consulta ambulatorial por nutricionista                                                     |
| SSA (lanreotida 120 mg)               | 32%   | 13         | R\$ 4.325,56 | 2025 | NA                    | R\$ 4.325,56 | R\$ 18.177,31 | CMED PF 18% (06 de junho de 2025) | SOMATULINE AUTOGEL (120 MG SOL INJ LIB PROL CT ENV AL/PLAS SER PREENC PLAS TRANS AG RETRÁTIL X 0,5 ML) |

|                                              |      |    |               |      |       |               |               |                                      |                                                                               |
|----------------------------------------------|------|----|---------------|------|-------|---------------|---------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SSA (octreotida 30 mg)</b>                | 32%  | 13 | R\$ 11.350,58 | 2025 | NA    | R\$ 11.350,58 | R\$ 47.698,55 | CMED PF 18%<br>(06 de junho de 2025) | SANDOSTATIN (30 MG PO SUS INJ CT FA VD TRANS + 1 SER DIL X 2 ML + SIST APLIC) |
| <b>Consulta médica</b>                       | 100% | 12 | R\$ 109,26    | 2024 | 5,10% | R\$ 114,83    | R\$ 1.377,97  | D-TISS - ANS                         | 10101012 - Consulta em consultório (no horário normal ou preestabelecido)     |
| <b>Hospitalização</b>                        | 71%  | 1  | R\$ 30.725,50 | 2023 | 9,54% | R\$ 33.657,35 | R\$ 23.948,86 | Pesquisa unidas 2023                 | Internação hospitalar clínica                                                 |
| <b>Visita à emergência</b>                   | 15%  | 1  | R\$ 103,89    | 2024 | 5,10% | R\$ 109,19    | R\$ 16,38     | D-TISS - ANS                         | 10101039 - Consulta em pronto socorro                                         |
| <b>Ácido 5 hidróxi indol acético (5HIAA)</b> | 100% | 1  | R\$ 66,06     | 2025 | NA    | R\$ 66,06     | R\$ 66,06     | CBHPM                                | 4.03.05.11-2                                                                  |
| <b>Total (anual)</b>                         |      |    |               |      |       |               | R\$ 94.566,21 |                                      |                                                                               |

<sup>a</sup> Correção pela inflação (IPCA) do período.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 3: Custos de fim de vida (óbito)

| Item           | % uso | Quantidade | Custo         | Ano  | Correção <sup>a</sup> | Custo atual   | Custo total   | Fonte custo          | Descrição                     |
|----------------|-------|------------|---------------|------|-----------------------|---------------|---------------|----------------------|-------------------------------|
| Hospitalização | 100%  | 1          | R\$ 30.725,50 | 2023 | 9,54%                 | R\$ 33.657,35 | R\$ 33.657,35 | Pesquisa unidas 2023 | Internação hospitalar clínica |
| Total (evento) |       |            |               |      |                       |               | R\$ 33.657,35 |                      |                               |

Fonte: elaboração própria.

Tabela 4: Custo do evento diarreia.

| Item                  | % uso | Quantidade | Custo      | Ano  | Correção | Custo atual | Custo total | Fonte custo  | Descrição                                                                                      |
|-----------------------|-------|------------|------------|------|----------|-------------|-------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Consulta médica       | 100%  | 2          | R\$ 109,26 | 2024 | 5,10%    | R\$ 114,83  | R\$ 229,66  | D-TISS - ANS | 10101012 - Consulta em consultório (no horário normal ou preestabelecido)                      |
| Avaliação nutricional | 100%  | 1          | R\$ 55,60  | 2024 | 5,10%    | R\$ 58,44   | R\$ 58,44   | D-TISS - ANS | 50000560 - Consulta ambulatorial por nutricionista                                             |
| Hemograma             | 100%  | 1          | R\$ 9,85   | 2024 | 5,10%    | R\$ 10,35   | R\$ 10,35   | D-TISS - ANS | 40304361 - Hemograma com contagem de plaquetas ou frações (eritrograma, leucograma, plaquetas) |
| Glicose               | 100%  | 1          | R\$ 3,89   | 2024 | 5,10%    | R\$ 4,09    | R\$ 4,09    | D-TISS - ANS | 40302040 - Glicose - pesquisa e/ou dosagem                                                     |
| Ureia                 | 100%  | 1          | R\$ 5,18   | 2024 | 5,10%    | R\$ 5,44    | R\$ 5,44    | D-TISS - ANS | 40302580 - Uréia - pesquisa e/ou dosagem                                                       |
| Creatinina            | 100%  | 1          | R\$ 4,81   | 2024 | 5,10%    | R\$ 5,06    | R\$ 5,06    | D-TISS - ANS | 40301630 - Creatinina - pesquisa e/ou dosagem                                                  |
| Sódio                 | 100%  | 1          | R\$ 5,92   | 2024 | 5,10%    | R\$ 6,22    | R\$ 6,22    | D-TISS - ANS | 40302423 - Sódio - pesquisa e/ou dosagem                                                       |
| Potássio              | 100%  | 1          | R\$ 5,84   | 2024 | 5,10%    | R\$ 6,14    | R\$ 6,14    | D-TISS - ANS | 40302318 - Potássio - pesquisa e/ou dosagem                                                    |
| Total (evento)        |       |            |            |      |          |             | R\$ 325,40  |              |                                                                                                |

<sup>a</sup> Correção pela inflação (IPCA) do período.

Fonte: elaboração própria.

**Tabela 5: Custo do evento fadiga**

| Item                  | % uso | Quantidade | Custo      | Ano  | Correção <sup>a</sup> | Custo atual | Custo total | Fonte custo  | Descrição                                                                                      |
|-----------------------|-------|------------|------------|------|-----------------------|-------------|-------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Consulta médica       | 100%  | 2          | R\$ 109,26 | 2024 | 5,10%                 | R\$ 114,83  | R\$ 229,66  | D-TISS - ANS | 10101012 - Consulta em consultório (no horário normal ou preestabelecido)                      |
| Avaliação nutricional | 100%  | 1          | R\$ 55,60  | 2024 | 5,10%                 | R\$ 58,44   | R\$ 58,44   | D-TISS - ANS | 50000560 - Consulta ambulatorial por nutricionista                                             |
| Hemograma             | 100%  | 1          | R\$ 9,85   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 10,35   | R\$ 10,35   | D-TISS - ANS | 40304361 - Hemograma com contagem de plaquetas ou frações (eritrograma, leucograma, plaquetas) |
| Glicose               | 100%  | 1          | R\$ 3,89   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 4,09    | R\$ 4,09    | D-TISS - ANS | 40302040 - Glicose - pesquisa e/ou dosagem                                                     |
| Sódio                 | 100%  | 1          | R\$ 5,92   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 6,22    | R\$ 6,22    | D-TISS - ANS | 40302423 - Sódio - pesquisa e/ou dosagem                                                       |
| Potássio              | 100%  | 1          | R\$ 5,84   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 6,14    | R\$ 6,14    | D-TISS - ANS | 40302318 - Potássio - pesquisa e/ou dosagem                                                    |
| Ferro                 | 100%  | 1          | R\$ 5,25   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 5,52    | R\$ 5,52    | D-TISS - ANS | 40301842 - Ferro sérico - pesquisa e/ou dosagem                                                |
| Total (evento)        |       |            |            |      |                       |             | R\$ 320,42  |              |                                                                                                |

<sup>a</sup> Correção pela inflação (IPCA) do período.  
Fonte: elaboração própria.

**Tabela 6: Custo do evento hipertensão**

| Item                  | % uso | Quantidade | Custo      | Ano  | Correção <sup>a</sup> | Custo atual | Custo total       | Fonte custo  | Descrição                                                                             |
|-----------------------|-------|------------|------------|------|-----------------------|-------------|-------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Consulta médica       | 100%  | 2          | R\$ 109,26 | 2024 | 5,10%                 | R\$ 114,83  | R\$ 229,66        | D-TISS - ANS | 10101012 - Consulta em consultório (no horário normal ou preestabelecido)             |
| Glicose               | 100%  | 1          | R\$ 3,89   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 4,09    | R\$ 4,09          | D-TISS - ANS | 40302040 - Glicose - pesquisa e/ou dosagem                                            |
| Creatinina            | 100%  | 1          | R\$ 4,81   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 5,06    | R\$ 5,06          | D-TISS - ANS | 40301630 - Creatinina - pesquisa e/ou dosagem                                         |
| Potássio              | 100%  | 1          | R\$ 5,84   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 6,14    | R\$ 6,14          | D-TISS - ANS | 40302318 - Potássio - pesquisa e/ou dosagem                                           |
| Eletrocardiograma     | 100%  | 1          | R\$ 23,22  | 2024 | 5,10%                 | R\$ 24,40   | R\$ 24,40         | D-TISS - ANS | 40101010 - ECG convencional de até 12 derivações                                      |
| Colesterol total      | 100%  | 1          | R\$ 4,23   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 4,45    | R\$ 4,45          | D-TISS - ANS | 40301605 - Colesterol total - pesquisa e/ou dosagem                                   |
| Triglicerídeos        | 100%  | 1          | R\$ 5,64   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 5,93    | R\$ 5,93          | D-TISS - ANS | 40302547 - Triglicerídeos - pesquisa e/ou dosagem                                     |
| HDL                   | 100%  | 1          | R\$ 7,75   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 8,15    | R\$ 8,15          | D-TISS - ANS | 40301583 - Colesterol (HDL) - pesquisa e/ou dosagem                                   |
| EQU                   | 100%  | 1          | R\$ 6,12   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 6,43    | R\$ 6,43          | D-TISS - ANS | 40311210 - Rotina de urina (caracteres físicos, elementos anormais e sedimentoscopia) |
| Albumina              | 100%  | 1          | R\$ 5,00   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 5,25    | R\$ 5,25          | D-TISS - ANS | 40302385 - Proteínas totais albumina e globulina - pesquisa e/ou dosagem              |
| Monitoramento         | 100%  | 1          | R\$ 120,36 | 2024 | 5,10%                 | R\$ 126,50  | R\$ 126,50        | D-TISS - ANS | 20102038 - Monitorização ambulatorial da pressão arterial - MAPA (24 horas)           |
| <b>Total (evento)</b> |       |            |            |      |                       |             | <b>R\$ 426,05</b> |              |                                                                                       |

<sup>a</sup> Correção pela inflação (IPCA) do período.

Fonte: elaboração própria.

**Tabela 7: Custo do evento náusea**

| Item                  | % uso | Quantidade | Custo      | Ano  | Correção <sup>a</sup> | Custo atual | Custo total | Fonte custo  | Descrição                                                                                      |
|-----------------------|-------|------------|------------|------|-----------------------|-------------|-------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Consulta médica       | 100%  | 2          | R\$ 109,26 | 2024 | 5,10%                 | R\$ 114,83  | R\$ 229,66  | D-TISS - ANS | 10101012 - Consulta em consultório (no horário normal ou preestabelecido)                      |
| Avaliação nutricional | 100%  | 2          | R\$ 55,60  | 2024 | 5,10%                 | R\$ 58,44   | R\$ 116,87  | D-TISS - ANS | 50000560 - Consulta ambulatorial por nutricionista                                             |
| Hemograma             | 100%  | 1          | R\$ 9,85   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 10,35   | R\$ 10,35   | D-TISS - ANS | 40304361 - Hemograma com contagem de plaquetas ou frações (eritrograma, leucograma, plaquetas) |
| Glicose               | 100%  | 1          | R\$ 3,89   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 4,09    | R\$ 4,09    | D-TISS - ANS | 40302040 - Glicose - pesquisa e/ou dosagem                                                     |
| Sódio                 | 100%  | 1          | R\$ 5,92   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 6,22    | R\$ 6,22    | D-TISS - ANS | 40302423 - Sódio - pesquisa e/ou dosagem                                                       |
| Potássio              | 100%  | 1          | R\$ 5,84   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 6,14    | R\$ 6,14    | D-TISS - ANS | 40302318 - Potássio - pesquisa e/ou dosagem                                                    |
| <b>Total (evento)</b> |       |            |            |      |                       |             | R\$ 373,33  |              |                                                                                                |

<sup>a</sup> Correção pela inflação (IPCA) do período.  
Fonte: elaboração própria.

**Tabela 8: Custo do evento mucosite oral**

| Item                  | % uso | Quantidade | Custo      | Ano  | Correção <sup>a</sup> | Custo atual | Custo total | Fonte custo  | Descrição                                                                           |
|-----------------------|-------|------------|------------|------|-----------------------|-------------|-------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Consulta médica       | 100%  | 2          | R\$ 109,26 | 2024 | 5,10%                 | R\$ 114,83  | R\$ 229,66  | D-TISS - ANS | 10101012 - Consulta em consultório (no horário normal ou preestabelecido)           |
| Laserterapia          | 100%  | 4          | R\$ 143,30 | 2024 | 5,10%                 | R\$ 150,61  | R\$ 602,43  | D-TISS - ANS | 30202159 - Laserterapia para o tratamento da mucosite oral / orofaringe, por sessão |
| Consulta odontológica | 100%  | 1          | R\$ 17,27  | 2024 | 5,10%                 | R\$ 18,15   | R\$ 18,15   | D-TISS - ANS | 81000030 - Consulta odontológica                                                    |
| <b>Total (evento)</b> |       |            |            |      |                       |             | R\$ 850,24  |              |                                                                                     |

<sup>a</sup> Correção pela inflação (IPCA) do período.  
Fonte: elaboração própria.

**Tabela 9: Custo do evento eritrodisestesia palmo-plantar**

| Item                  | % uso | Quantidade | Custo      | Ano  | Correção <sup>a</sup> | Custo atual | Custo total | Fonte custo  | Descrição                                                                           |
|-----------------------|-------|------------|------------|------|-----------------------|-------------|-------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Consulta médica       | 100%  | 2          | R\$ 109,26 | 2024 | 5,10%                 | R\$ 114,83  | R\$ 229,66  | D-TISS - ANS | 10101012 - Consulta em consultório (no horário normal ou preestabelecido)           |
| Laserterapia          | 100%  | 4          | R\$ 143,30 | 2024 | 5,10%                 | R\$ 150,61  | R\$ 602,43  | D-TISS - ANS | 30202159 - Laserterapia para o tratamento da mucosite oral / orofaringe, por sessão |
| <b>Total (evento)</b> |       |            |            |      |                       |             | R\$ 832,09  |              |                                                                                     |

<sup>a</sup> Correção pela inflação (IPCA) do período.  
Fonte: elaboração própria.

**Tabela 10: Custo do evento tromboembólico**

| Item                          | % uso | Quantidade | Custo      | Ano  | Correção <sup>a</sup> | Custo atual | Custo total  | Fonte custo  | Descrição                                                                                      |
|-------------------------------|-------|------------|------------|------|-----------------------|-------------|--------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Visita à emergência           | 100%  | 1          | R\$ 103,89 | 2024 | 5,10%                 | R\$ 109,19  | R\$ 109,19   | D-TISS - ANS | 10101039 - Consulta em pronto socorro                                                          |
| Consulta médica               | 100%  | 3          | R\$ 109,26 | 2024 | 5,10%                 | R\$ 114,83  | R\$ 344,49   | D-TISS - ANS | 10101012 - Consulta em consultório (no horário normal ou preestabelecido)                      |
| Angiotomografia               | 20%   | 1          | R\$ 554,99 | 2024 | 5,10%                 | R\$ 583,29  | R\$ 116,66   | D-TISS - ANS | 41001486 - Angiotomografia venosa de membro inferior                                           |
| Ecodoppler membros inferiores | 100%  | 2          | R\$ 208,96 | 2024 | 5,10%                 | R\$ 219,61  | R\$ 439,23   | D-TISS - ANS | 40901483 - Doppler colorido venoso de membro inferior - unilateral                             |
| Hemograma                     | 100%  | 2          | R\$ 9,85   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 10,35   | R\$ 20,70    | D-TISS - ANS | 40304361 - Hemograma com contagem de plaquetas ou frações (eritrograma, leucograma, plaquetas) |
| Sódio                         | 100%  | 2          | R\$ 5,92   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 6,22    | R\$ 12,44    | D-TISS - ANS | 40302423 - Sódio - pesquisa e/ou dosagem                                                       |
| Potássio                      | 100%  | 2          | R\$ 5,84   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 6,14    | R\$ 12,28    | D-TISS - ANS | 40302318 - Potássio - pesquisa e/ou dosagem                                                    |
| Tempo de protrombina          | 100%  | 2          | R\$ 6,15   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 6,46    | R\$ 12,93    | D-TISS - ANS | 40304590 - Tempo de protrombina - determinação                                                 |
| Tempo de tromboplastina       | 100%  | 2          | R\$ 6,98   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 7,34    | R\$ 14,67    | D-TISS - ANS | 40304639 - Tempo de tromboplastina parcial ativada - determinação                              |
| Creatina                      | 100%  | 2          | R\$ 4,81   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 5,06    | R\$ 10,11    | D-TISS - ANS | 40301630 - Creatinina - pesquisa e/ou dosagem                                                  |
| Ureia                         | 100%  | 2          | R\$ 5,18   | 2024 | 5,10%                 | R\$ 5,44    | R\$ 10,89    | D-TISS - ANS | 40302580 - Uréia - pesquisa e/ou dosagem                                                       |
| <b>Total (evento)</b>         |       |            |            |      |                       |             | R\$ 1.103,59 |              |                                                                                                |

<sup>a</sup> Correção pela inflação (IPCA) do período.  
Fonte: elaboração própria.