



Dossiê clínico

**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: Gabrielle Nunes Escher^a, Flávia Medeiros^a, Bruna Marmett^a, Nayê Balzan Schneider^a,
Maicon Falavigna^a e Celina Borges Migliavaca^a

^a Inova HTA - Inova Evidência em Saúde e Acesso a Mercado

26 de junho de 2026

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): Gabrielle Nunes Escher, Flávia Medeiros, Bruna Marmett, Nayê Balzan Schneider, Maicon Falavigna e Celina Borges Migliavaca.

Revisores: Atuaram como revisores do documento, na condição de representantes da Beaufour Ipsen Farmacêutica: Paloma Krempel, Vanessa Fabricio, Larissa Coppini e Mario Saggia.

Declaração: O parecer técnico-científico foi desenvolvido pelos sócios-diretores Celina Borges Migliavaca e Maicon Falavigna, pela gerente de avaliação de tecnologias em saúde Nayê Balzan Schneider, e pelas pesquisadoras Gabrielle Nunes Escher e Flávia Medeiros, representantes da empresa Inova HTA. 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.

FICHA CATALOGRÁFICA

Inova HTA
I58 Cabozantinibe (Cabometyx®) para tumores neuroendócrinos localmente avançados ou metastáticos / Gabrielle Nunes Escher, Flávia Medeiros, Bruna Marmett, Nayê Balzan Schneider, Maicon Falavigna e Celina Borges Migliavaca. — Rio Grande do Sul: Inova HTA, 2026.

143 p. : il. color.

Dossiê clínico – Beaufour Ipsen Farmacêutica.

Revisado por: Paloma Krempel, Vanessa Fabricio, Larissa Coppini e Mario Saggia.

1. Cabozantinibe. 2. Neoplasias neuroendócrinas. 3. Quimioterapia antineoplásica. 4. Parecer técnico-científico. I. Escher, Gabrielle Nunes. II. Medeiros, Flávia. III. Marmett, Bruna. IV. Schneider, Nayê Balzan. V. Falavigna, Maicon. VI. Migliavaca, Celina Borges. VII. Krempel, Paloma. VIII. Fabricio, Vanessa. IX. Coppini, Larissa. X. Saggia, Mario. XI. Título.

CDD: 616.994

CDU: 616-006.6

ENDOSSO DE SOCIEDADES MÉDICAS

O presente pedido de cobertura do cabozantinibe para pacientes com tumores neuroendócrinos (TNE) bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias sistêmicas, conta com o apoio de associação de pacientes e especialistas médicos. As cartas de endosso na sua forma integral são apresentadas no Apêndice

1.

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. Adicionalmente, destacamos que a indicação proposta consiste na inclusão de cabozantinibe em linhas terapêuticas mais avançadas, ao final do fluxo terapêutico, priorizando seu uso para pacientes com maior necessidade não atendida e visando a economicidade do sistema, ainda que as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e da SBOC, bem como a bula, prevejam a possibilidade de uso mais amplo. 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 E DESCRIÇÃO DA DOENÇA: Os tumores neuroendócrinos são neoplasias raras originadas de células neuroendócrinas, comumente localizados no trato gastrointestinal, pulmões e pâncreas. Apesar de frequentemente apresentarem crescimento lento e curso clínico indolente, uma parcela dos casos evolui para doença localmente avançada ou metastática, condição associada a elevada morbidade, necessidade de tratamento prolongado e incremento

substancial dos custos e da demanda por recursos no sistema de saúde. O tratamento de casos avançados envolve o uso de análogos de somatostatina (*somatostatin analogue*, SSA), terapia com radionuclídeo, terapias-alvo e quimioterapias citotóxicas. Todavia, há importante necessidade médica não atendida por tratamentos eficazes e bem toleráveis para pacientes que já falharam a terapias anteriores. Nesse contexto, o cabozantinibe surge como uma importante opção terapêutica, com eficácia e segurança já reconhecidas e recomendado por diretrizes clínico-assistenciais nacionais e internacionais.

DESCRIÇÃO DA 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 aprovado no Brasil para o tratamento em primeira e segunda linha do carcinoma de células renais desde 2018 e 2022, respectivamente, para o carcinoma hepatocelular desde 2021 e para o carcinoma diferenciado de tireoide desde 2022. Em 2025, cabozantinibe também foi aprovado para o tratamento de pacientes adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados. Para essa indicação, cabozantinibe é administrado por via oral, em monoterapia, com dose inicial recomendada de 60 mg uma vez ao dia. Em casos de toxicidade, são previstas pausas e/ou reduções graduais de dose para 40 mg ou 20 mg, conforme a tolerância e resposta clínica do paciente.

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

EVIDÊNCIA SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA - OBJETIVO: Avaliar a eficácia e segurança do cabozantinibe no tratamento de adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.

EVIDÊNCIA SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA - MÉTODOS: Foi realizada revisão sistemática da literatura para avaliar a eficácia e a segurança de cabozantinibe em pacientes com tumores neuroendócrinos. Para isso, foram realizadas buscas nas bases MEDLINE (via PubMed), EMBASE e Cochrane CENTRAL, além do portal ClinicalTrials.gov e dos anais do congresso *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) 2025. Foram incluídos ensaios clínicos, comparados ou não, que avaliaram o uso de cabozantinibe em posologia aprovada em bula para a respectiva patologia. O comparador de interesse foi placebo, e os desfechos primários da revisão sistemática foram

sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG), taxa de resposta tumoral, eventos adversos graves e descontinuação devido a eventos adversos. O processo de seleção de estudos ocorreu em duas etapas (revisão de títulos e resumos seguida de avaliação do texto completo) e foi realizado por dois revisores independentes, com discrepâncias resolvidas por terceiro revisor. Os mesmos revisores avaliaram o risco de viés dos estudos incluídos com os instrumentos adequados para cada delineamento, incluindo *Risk of Bias 2* (RoB 2) para ensaios clínicos randomizados e *Joanna Briggs Institut checklist for case series* para ensaios clínicos de braço único. Os estudos incluídos foram descritos por um revisor e conferidos por um segundo revisor independente. A qualidade da evidência foi avaliada de acordo com a metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) por dois revisores independentes, com discrepâncias resolvidas por terceiro revisor.

EVIDÊNCIA SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA - RESULTADOS: A busca na literatura resultou em 867 referências únicas, das quais 14 foram selecionadas para a avaliação por texto completo e 2 foram incluídas na revisão sistemática. Também foram incluídas 2 publicações a partir da revisão de resumos do congresso *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) 2025 e 1, a partir do congresso *European Society For Medical Oncology* (ESMO) 2025. Dessa forma, foram incluídas na revisão sistemática seis publicações, referentes a dois estudos: o ensaio clínico randomizado de fase III, controlado por placebo, CABINET (NCT03375320); e o estudo de braço único de fase II reportado por Chan e colaboradores (2018; NCT01466036). Os estudos incluíram pacientes adultos com tumor neuroendócrino, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados. No estudo CABINET, foram incluídos 298 pacientes (95 com tumores pancreáticos e 203 com tumores extrapancreáticos). No estudo NCT01466036, foram incluídos 61 pacientes (20 com tumores pancreáticos e 41 com tumores extrapancreáticos). Ambos os estudos apresentaram baixo risco de viés e alta qualidade metodológica.

No estudo CABINET, a sobrevida livre de progressão (SLP) mediana foi significativamente superior com cabozantinibe em comparação ao placebo: 13,8 vs. 4,4 meses em tumores pancreáticos (*hazard ratio* [HR] 0,23; valor-p < 0,001) e 8,4 vs. 3,9 meses em tumores extrapancreáticos (HR 0,38; valor-p < 0,001). Análises adicionais demonstraram que a eficácia de cabozantinibe em reduzir o risco de progressão ou morte ao longo do tempo independe da região tumor e do status funcional do tumor. Dados do estudo NCT01466036 reforçam esses achados, com SLP mediana de 31,4 meses para tumores extrapancreáticos e 21,8 meses para tumores pancreáticos.

Quanto à sobrevida global (SG), o estudo CABINET mostrou tendência favorável, embora sem significância estatística: SG mediana de 40,0 meses vs. 31,1 meses (tumores pancreáticos) e 21,9 vs. 19,7 meses (tumores extrapancreáticos). Evidencia-se que, mesmo com a realização do *crossover* de pacientes que estavam recebendo placebo e passaram a receber cabozantinibe, como previsto no estudo, e a imaturidade dos dados, causada pela característica indolente da doença, houve diferença numérica no desfecho de SG. O estudo NCT01466036 mostrou SG mediana superior a 36 meses em pacientes tratados com cabozantinibe (37,3 meses para tumores pancreáticos e 36,1 meses para tumores extrapancreáticos).

A taxa de resposta tumoral parcial com cabozantinibe foi de 19% para tumores pancreáticos e 5% para extrapancreáticos no estudo CABINET, contra 0% nos respectivos grupos placebo. A taxa de melhor resposta radiográfica com doença estável foi de 61% para tumores pancreáticos e 65% para extrapancreáticos, contra 55% e 54% nos grupos placebos, respectivamente. No estudo NCT01466036, a taxa de resposta parcial foi de 15% nos dois grupos, e a taxa de doença estável foi de 75% em pacientes com tumores pancreáticos e 63% em pacientes com tumores extrapancreáticos.

Quanto à segurança, os dados do estudo CABINET corroboram o perfil já conhecido de eventos adversos do cabozantinibe em outras indicações, não houve novos eventos que modifiquem o perfil de segurança. No estudo, foram observados eventos adversos grau 3 ou maior em 65% (tumores pancreáticos) e 62% (tumores extrapancreáticos) dos pacientes tratados com cabozantinibe, versus 23% e 27%, respectivamente, no grupo placebo. Considerando a população total do estudo, os eventos adversos grau 3 ou maior mais frequentes entre os pacientes que receberam cabozantinibe e placebo incluíram hipertensão (21,5% vs. 5,1%, respectivamente), fadiga (12,3% vs. 6,1%), e diarreia (9,2% vs. 3,1%). Entre os pacientes que receberam cabozantinibe, a taxa de descontinuação por eventos adversos foi de 23% (correspondendo a 44 pacientes que descontinuaram por eventos adversos dos 195 pacientes que iniciaram cabozantinibe) e, entre os pacientes que receberam placebo, a descontinuação por eventos adversos foi de 9% (correspondendo a 9 pacientes entre os 98 que iniciaram placebo).

A certeza da evidência foi classificada como alta para todos os desfechos avaliados, exceto para o desfecho SG, que apresentou certeza da evidência baixa devido à penalização no domínio de imprecisão. Esta avaliação está em linha com a realizada pela SBOC que considerou o medicamento com nível elevado de evidência. Ademais, salientamos que a avaliação deve ser contextualizada sob algumas perspectivas, como o fato de tumores neuroendócrinos serem uma

doença indolente, com progressão ao longo de anos, o que inviabiliza a sobrevida global como desfecho primário. De forma complementar, destaca-se que o estudo CABINET foi interrompido precocemente após uma análise interina ter demonstrado a superioridade do cabozantinibe no desfecho de sobrevida livre de progressão, tornando antiética a continuidade do estudo com um grupo comparador. Consequentemente, pacientes do grupo placebo passaram a receber o tratamento, o que artificialmente elevou a sobrevida no braço comparador e reduziu a diferença observada entre os grupos. Por fim, é importante reforçar que as evidências apresentam alta certeza para os desfechos de sobrevida livre de progressão, taxa de resposta, eventos adversos de grau 3 ou maior relacionados ao tratamento e descontinuação do tratamento devido a eventos adversos.

RECOMENDAÇÕES DE DIRETRIZES CLÍNICAS E AGÊNCIAS DE ATS INTERNACIONAIS: Foi realizada busca por recomendações de agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde sobre o uso do cabozantinibe no tratamento de tumores neuroendócrinos. No Canadá, a *Canada's Drug Agency/L'Agence des médicaments du Canada* (CDA-AMC) decidiu pela incorporação da tecnologia, com reembolso condicionado. Na Austrália, a *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) recomendou o uso de cabozantinibe para pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos ou extrapancreáticos bem diferenciados irresssecáveis ou metastáticos, que apresentaram progressão após pelo menos uma terapia sistêmica prévia. Na Bélgica, o *Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé* (KCE) concluiu pela recomendação e reembolso do cabozantinibe para tratamento de adultos com tumores neuroendócrinos extra pancreáticos ou pancreáticos bem diferenciados, não ressecáveis ou metastáticos, após progressão de ao menos uma terapia sistêmica prévia. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Inglaterra e País de Gales) está em processo de avaliação da tecnologia para pacientes com doença avançada que progrediram após tratamento prévio, ainda sem publicação do relatório de recomendação. Não foram identificadas avaliações ativas ou concluídas por outras agências consultadas: *Scottish Medicines Consortium* (SMC, Escócia), *Haute Autorité de Santé* (HAS, França), e *Zorginstituut Nederland* (ZIN, Holanda). Diretrizes clínicas nacionais e internacionais recomendam o tratamento com cabozantinibe e o posicionam como alternativa terapêutica para pacientes previamente tratados. No contexto nacional, as Diretrizes de Tratamentos Oncológicos da SBOC para tumores neuroendócrinos bem diferenciados pancreáticos, pulmonares, e do trato gastrointestinal, recomendam o tratamento de cabozantinibe para doença localmente avançada, irresssecável e metastática com nível de evidência alto e força de recomendação classificada como forte. No contexto internacional, o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda cabozantinibe para tratamento

locorregional ou metastático de tumores neuroendócrinos pancreáticos, do trato gastrointestinal, de pulmão ou timo, classificada como categoria 1, o qual indica evidência de alto nível e consenso uniforme. As recomendações da *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) também consideram uso de cabozantinibe para pacientes com tumores neuroendócrinos colorretal, pulmão e timo previamente tratados, sendo a opção preferencial para pacientes com tumores no intestino delgado que já esgotaram as opções terapêuticas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS: Os tumores neuroendócrinos localmente avançados ou metastáticos, representam um desafio clínico relevante devido ao diagnóstico frequentemente tardio, à progressão silenciosa e às opções terapêuticas limitadas e de eficácia restrita. No cenário da saúde suplementar, embora existam tratamentos disponíveis, estes são frequentemente associados à toxicidade significativa e aplicabilidade restrita a determinados subtipos tumorais, e a maior parte dos pacientes eventualmente apresenta progressão da doença com as terapias disponíveis. Nesse contexto, o cabozantinibe se destaca como uma nova alternativa terapêutica, com mecanismo de ação diferenciado e efetividade demonstrada independentemente do sítio primário do tumor, além de via oral de administração e perfil de toxicidade manejável.

A eficácia e segurança do cabozantinibe foram evidenciadas principalmente no estudo CABINET, um ensaio fase III independente e financiado com recursos públicos americanos, sem financiamento pelo fabricante da molécula, demonstrando o interesse científico, a relevância do de cabozantinibe e necessidade médica não atendida nessa população. O estudo foi interrompido precocemente em função da votação unânime do Comitê de Monitoramento de Dados de Segurança para interrupção do estudo em função da eficácia já demonstrada. Seguindo preceitos éticos, isso permitiu que pacientes do grupo placebo pudessem ter a possibilidade de fazer o uso de cabozantinibe. O medicamento demonstrou benefício consistente, com aumento significativo na SLP e taxas de resposta tumoral (resposta tumoral parcial ou doença estável) superiores ao placebo. A SG apresentou tendência favorável ao cabozantinibe, ainda que sem significância estatística, o que é esperado em razão da natureza indolente da doença, do nível de maturidade dos dados decorrente da característica da doença e do *crossover* realizado, e do tratamento com cabozantinibe de pacientes após a progressão da doença. O perfil de segurança foi considerado adequado, conforme já esperado pelo uso do medicamento em outras indicações, com baixa taxa de descontinuação e possibilidade de manejo de dose, o que reforça sua aplicabilidade clínica.

Com base nesses resultados, cabozantinibe se tornou o primeiro medicamento aprovado para pacientes com tumores neuroendócrinos avançados ou metastáticos previamente tratados, independentemente do local de origem tumoral e grau de diferenciação em tumores bem

diferenciados. A presente solicitação de incorporação do cabozantinibe se concentra na população com maior necessidade clínica não atendida: pacientes com tumores neuroendócrinos avançados ou metastáticos previamente tratados com duas ou mais linhas de terapia.

Apesar de representar uma restrição frente à bula (que não especifica o número de tratamentos prévios que devam anteceder a terapia com cabozantinibe), essa definição prioriza justamente os casos com maiores necessidades médicas não atendidas, promovendo o melhor equilíbrio entre a sustentabilidade do sistema e a resolução de demandas relevantes em saúde, como destacado por clínicos e sociedades médicas. Ao focar nos pacientes com 2 ou mais tratamentos prévios, a estratégia visa maximizar o impacto terapêutico, assegurando que a incorporação do cabozantinibe no sistema de saúde suplementar seja feita de forma racional e sustentável. Essa abordagem evita a utilização indiscriminada do medicamento em populações nas quais o perfil clínico e as necessidades terapêuticas são distintas, contribuindo para o controle dos custos assistenciais e a manutenção do equilíbrio financeiro das operadoras. Dessa forma, busca-se garantir o acesso aos tratamentos inovadores para os casos mais complexos, ao mesmo tempo em que se preserva a sustentabilidade do sistema privado e a oferta de cobertura adequada para toda a rede de beneficiários.

Já incorporado ao Rol da ANS para outras indicações oncológicas, cabozantinibe possui rotas regulatórias e logísticas já estabelecidas, o que favorece sua rápida implementação. Sua inclusão no Rol para essa nova indicação é tecnicamente justificada e atende a uma necessidade clínica relevante e não atendida, ampliando o acesso a uma terapia eficaz e baseada em evidência robusta.

LISTA DE SIGLAS

ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
CDA-AMC	<i>Canada's Drug Agency/L'Agence des médicaments du Canada</i>
CENTRAL	<i>Controlled Register of Trials</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
COSAÚDE	Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar
CTCAE	critérios de terminologia comuns do <i>National Cancer Institute</i> para eventos adversos
DUT	Diretriz de Utilização
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ENETS	<i>European Neuroendocrine Tumor Society</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>
EP	erro padrão
epNET	tumor neuroendócrino extrapancreático
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HGF	<i>hepatocyte growth factor</i>
HR	<i>hazard ratio</i>
IC95%	intervalo de confiança de 95%
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
KCE	<i>Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé</i>

LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NET	tumor neuroendócrino (<i>neuroendocrine tumor</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>odds ratio</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PET-CT	tomografia computadorizada por emissão de pósitrons
PET-RM	ressonância magnética por emissão de pósitrons
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PICO	população, intervenção, comparador, desfecho
pNET	tumor neuroendócrino pancreático
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PRRT	terapia com radionuclídeo receptor de peptídeo (<i>peptide receptor radionuclide therapy</i>)
PTC	parecer técnico-científico
QLQ-GINET21	<i>Quality of Life Questionnaire – Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors</i>
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
RoB 2	<i>Risk of Bias 2</i>
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SG	sobrevida global
SLP	sobrevida livre de progressão
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>

SSA	análogos de somatostatina (<i>somatostatin analogue</i>)
SSTR	receptores de somatostatina (<i>somatostatin receptors</i>)
UAT	Unidade de Análise Técnica
VEGF	fator de crescimento endotelial vascular (<i>vascular endothelial growth factor</i>)
ZIN	Zorginstituut Nederland

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Tratamento preferencial para tumores neuroendócrinos bem diferenciados pancreáticos.	38
Figura 2: Tratamento preferencial para tumores neuroendócrinos bem diferenciados gastrointestinais.	39
Figura 3: Fluxo de tratamento para tumores neuroendócrinos bem diferenciados no pulmão e timo.	39
Figura 4: Fluxo de tratamento para tumores neuroendócrinos de intestino delgado bem diferenciados.	40
Figura 5: Fluxo de tratamento para tumores neuroendócrinos colorretais bem diferenciados.	40
Figura 6: Fluxo de tratamento para tumores neuroendócrinos de pulmão e timo bem diferenciados.	41
Figura 7: Fluxograma para tratamento de tumor neuroendócrino pancreático bem diferenciado avançado, irressecável ou metastático.	42
Figura 8: Fluxograma para tratamento de tumor neuroendócrino gastrointestinal bem diferenciado avançado, irressecável ou metastático.	43
Figura 9: Representação gráfica das alternativas terapêuticas apresentadas pela Diretriz de tumores neuroendócrinos pulmonares da SBOC.	44
Figura 10: Fluxo terapêutico atual.	48
Figura 11: Fluxo terapêutico considerando a incorporação de cabozantinibe.	49
Figura 12: Representação esquemática do mecanismo de ação do cabozantinibe.	52
Figura 13: Fluxograma de inclusão de estudos.	57
Figura 14: Avaliação do risco de viés do estudo CABINET, a partir da ferramenta RoB 2.	66
Figura 15: Fluxograma de inclusão de pacientes na coorte de tumores neuroendócrinos extrapancreáticos (superior) e pancreáticos (inferior) do estudo CABINET.	73
Figura 16: Sobrevida livre de progressão em pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos do estudo CABINET.	76
Figura 17: Sobrevida livre de progressão em pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos do estudo CABINET.	76
Figura 18: Análises de subgrupos de sobrevida livre de progressão em pacientes da coorte de tumores neuroendócrinos pancreáticos do estudo CABINET.	77
Figura 19: Análises de subgrupos de sobrevida livre de progressão em pacientes da coorte de tumores neuroendócrinos extrapancreáticos do estudo CABINET.	77
Figura 20: Sobrevida global em pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos do estudo CABINET.	79
Figura 21: Sobrevida global em pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos do estudo CABINET.	80
Figura 22: Qualidade de vida avaliada pelo EORTC QLQ-30 no grupo de pacientes com tumores extrapancreáticos (A) e pancreáticos (B) do estudo CABINET.	81

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Principais atualizações realizadas entre a submissão de 2025 e a atual submissão. ..	22
Tabela 2: Sistema de classificação da OMS 2022 para tumores neuroendócrinos.	34
Tabela 3: Preço de Cabometyx®(cabozantinibe).	52
Tabela 4: Principais características dos estudos incluídos.	59
Tabela 5: Principais características da população avaliada nos estudos incluídos.....	60
Tabela 6: Síntese dos resultados de eficácia dos estudos incluídos.	65
Tabela 7: Avaliação da certeza da evidência de acordo com a metodologia GRADE da comparação cabozantinibe e placebo.....	69
Tabela 8: Características basais dos pacientes incluídos no estudo CABINET.	74
Tabela 9: Taxa de resposta tumoral, segundo critérios RECIST, no estudo CABINET.	78
Tabela 10: Incidência de eventos adversos no estudo CABINET (população de segurança).....	84
Tabela 11: Características basais dos pacientes incluídos no estudo NCT01466036.	88
Tabela 12: Resultados de eficácia no estudo NCT01466036.	89
Tabela 13: Eventos adversos sérios no estudo NCT01466036.	89

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Sumarização de recomendações do cabozantinibe em Diretrizes clínicas nacionais e internacionais.	25
Quadro 2: Princípio terapêutico e principais representantes das terapias medicamentosas dos tumores neuroendócrinos ou metastáticos.	37
Quadro 3: Questão de pesquisa estruturada no formato PICOT.	53
Quadro 4: Estratégias de buscas.	54
Quadro 5: Avaliação da qualidade metodológica do estudo NCT01466036, a partir da ferramenta Joanna Briggs Institute checklist for case series.	67
Quadro 6: Quadro resumo do status de aprovação e registro do cabozantinibe segundo agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais.	92

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO DO PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	20
1.1. Descrição de alterações	22
1.2. Tópicos relevantes da proposta de submissão	24
2. CONTEXTO	31
3. DESCRIÇÃO DA DOENÇA	32
3.1. Principais definições	32
3.2. Fatores de risco e epidemiologia da doença	33
3.3. Classificação tumoral	34
3.4. Apresentação clínica, investigação e diagnóstico	34
3.5. Tratamento	36
3.5.1. Diretrizes de tratamento	38
3.5.1.1. <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i>	38
3.5.1.2. <i>European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)</i>	39
3.5.1.3. <i>European Society for Medical Oncology (ESMO)</i>	41
3.5.1.4. <i>Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)</i>	41
3.5.2. Índice de Priorização e Direcionamento para Incorporação de Medicamentos no SUS e Saúde Suplementar	44
3.6. Carga da doença e necessidades não atendidas	45
4. DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO E FLUXOGRAMA TERAPÊUTICO	48
5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	50
5.1. Ficha técnica	50
5.2. Mecanismo de ação	51
5.3. Preço da tecnologia	52
6. EVIDÊNCIA SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA	53
6.1. Objetivo	53
6.2. Métodos	53
6.2.1. <i>Pergunta de pesquisa</i>	53
6.2.2. <i>Critérios de elegibilidade</i>	54
6.2.3. <i>Fontes de informação e estratégias de busca</i>	54
6.2.4. <i>Seleção dos estudos</i>	55
6.2.5. <i>Extração e análise de dados</i>	55
6.2.6. <i>Avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica</i>	55
6.2.7. <i>Avaliação da qualidade da evidência</i>	55
6.3. Resultados	55
6.3.1. <i>Seleção e inclusão de estudos</i>	55

6.3.2. Caracterização dos estudos incluídos.....	58
6.3.3. Síntese dos resultados dos desfechos avaliados.....	62
6.3.3.1. Sobrevida livre de progressão.....	62
6.3.3.2. Sobrevida global	62
6.3.3.3. Taxa de resposta tumoral	63
6.3.3.4. Eventos adversos grau 3 ou maior.....	63
6.3.3.5. Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos.....	64
6.3.4. Avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos	66
6.3.5. Avaliação da certeza da evidência	67
6.3.6. Descrição detalhada dos estudos incluídos	71
6.3.6.1. Estudo CABINET	71
6.3.6.1.1. Análises de subgrupo do estudo CABINET.....	85
6.3.6.2. NCT01466036	87
7. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS.....	91
7.1. Objetivos.....	91
7.2. Métodos.....	91
7.3. Resultados.....	91
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	93
9. REFERÊNCIAS	97
APÊNDICE 1	104
APÊNDICE 2	137
APÊNDICE 3	139

1. APRESENTAÇÃO DO PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

O presente parecer técnico-científico (PTC) apresenta atualizações referentes à proposta prévia de inclusão do cabozantinibe para tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar. Essa indicação foi avaliada entre novembro de 2025 e janeiro de 2026, na Unidade de Análise Técnica (UAT) número 179 da ANS, 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 a negativa de incorporação. Contudo, entende-se que 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 longo do documento de proposta de incorporação referem-se à:

- Nova proposta comercial de preço do Cabozantinibe (Cabometyx®), conferindo desconto de 7,5% para a apresentação de 60mg e de 1,5% para a apresentação de 40mg 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 à presente submissão, 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;
- Aumento da clareza na definição de cuidados usuais como comparador de cabozantinibe e nos critérios empregados para a avaliação da certeza da evidência, na qual

esclarecemos aspectos inerentes à condição clínica da doença. Considerando a importância de priorizar o uso de cabozantinibe para pacientes com maior necessidade não atendida e visando a economicidade do sistema, propomos seu uso em linhas terapêuticas mais avançadas, ao final do fluxo terapêutico, ainda que as diretrizes da NCCN e da SBOC, bem como a bula, prevejam a possibilidade de uso mais amplo.

- 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, irressecável 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;
- Novas incorporações de cabozantinibe no tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos por agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais;
- Atualização da revisão sistemática, incluindo novas evidências que demonstram efeito positivo de cabozantinibe na SLP, independente da região tumoral e do status funcional.^{1,2}

A Tabela 1 apresenta as principais atualizações realizadas entre a submissão de 2025 e a atual submissão. No item 1.1 são apresentadas as alterações realizadas no presente PTC frente a versão prévia avaliada. No item 1.2 foram descritos aspectos relevantes para a nova análise de solicitação de incorporação do cabozantinibe no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar.

Tabela 1: Principais atualizações realizadas entre a submissão de 2025 e a atual submissão.

Item	Submissão anterior	Submissão atual
Indicação proposta	Pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irresssecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.	Inclusão de maior racional para a indicação de cabozantinibe para pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irresssecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.
Posicionamento da sociedade médica e de pacientes	Sem cartas de endosso.	Apresentação de cartas de endosso.
Atualização de Diretrizes Clínicas de tratamento	Citação, sem recomendação, de cabozantinibe nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC); Recomendações na <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i> , <i>European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)</i> e <i>European Society for Medical Oncology (ESMO)</i> .	Atualização da recomendação da SBOC para cabozantinibe com alto nível de evidência e recomendação forte para tumores neuroendócrinos pancreáticos, gastrointestinais e pulmonares. Inclusão da recomendação de cabozantinibe na Diretriz da ENETS para tumores neuroendócrinos de pulmão e timo.
Índice de Priorização e Direcionamento para Incorporação de Medicamentos no SUS e Saúde Suplementar	Nível 3	Nível 2
Recomendação de agências de ATS	Recomendação preliminar no Canadá (CDA-AMC) e Austrália (PBAC).	Atualização da recomendação final favorável no Canadá (CDA-AMC) e Austrália (PBAC). Inclusão de recomendação final favorável da Holanda (ZIN) e Bélgica (KCE).
Desconto proposto	Utilizado PF18% conforme tabela CMED vigente (07 de julho de 2025).	Aplicado desconto de 7,5% para a apresentação de 60 mg e de 1,5% para a apresentação de 40 mg. 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.
Avaliação de custo-efetividade	Sem considerar múltiplas indicações. ICUR: R\$ 566.382,95/AVAQ ICER: R\$ 384.192,01/AVG	Considerando múltiplas indicações. ICUR: R\$ 310.298,43/AVAQ ICER: R\$ 210.483,34/AVG
Análise de impacto orçamentário	Sem considerar múltiplas indicações. Taxa de adoção: 30% a 70% IO 5 anos: 82,828 milhões	Considerando múltiplas indicações. Taxa de adoção: 40% a 80% IO 5 anos: R\$ 44,939 milhões

Fonte: elaboração própria.

1.1. Descrição de alterações

As seções que foram adicionadas ou atualizadas no presente PTC em relação a versão avaliada na UAT número 179 da ANS estão descritos a seguir.

- **INCLUSÃO DO ENDOSSO DA CLASSE MÉDICA - APÊNDICE 1**
 - Inclusão de cartas de endosso para o presente pedido de cobertura do cabozantinibe para pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.
- **INCLUSÃO DO ITEM 1. APRESENTAÇÃO DO PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**
 - A seção de tópicos de esclarecimentos e descrição de alterações da submissão atual em relação à submissão anterior.
- **ATUALIZAÇÃO DO ITEM 3. DESCRIÇÃO DA DOENÇA**
 - **3.5.1. Diretrizes de tratamento**
 - Atualização: recomendações da ENETS sobre tumores localizados em pulmão e timo e das recomendações de Diretrizes da SBOC.
 - Inclusão do Índice de Priorização de Medicamentos para Incorporação no SUS e Saúde Suplementar da SBOC.
- **ATUALIZAÇÃO DO ITEM 4. DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO E FLUXOGRAMA TERAPÊUTICO**
- Atualização dos fluxogramas atual e proposto, com o objetivo de maior clareza quanto às progressões de linhas de tratamento e momento de emprego da tecnologia.
- **ATUALIZAÇÃO DO ITEM 5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA**
 - **5.3 Preço da tecnologia**
 - Apresentação de proposta comercial com novo preço da tecnologia no tópico.
- **ATUALIZAÇÃO DO ITEM 6. EVIDÊNCIA SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA**
 - **6.2 Métodos e 6.3 Resultados**
 - Atualização da busca e descrição de nova evidência
 - Inserção de contextualização para julgamentos do risco de viés e avaliação da certeza da evidência.
- **ATUALIZAÇÃO DO ITEM 7. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS**
 - Atualização da recomendação em andamento – Inglaterra e País de Gales (NICE).
 - Atualização da recomendação final – Canadá (CDA-AMC) e Austrália (PBAC).
 - Inclusão de agências – Holanda (ZIN) e Bélgica (KCE).
 - Revisão das demais agências previamente incluídas; sem atualizações.

1.2. Tópicos relevantes da proposta de submissão

a) Posicionamento terapêutico do cabozantinibe na linha de cuidado aos pacientes com tumores neuroendócrinos e definição do comparador

Atualmente, no Rol de Eventos e Procedimentos em Saúde Suplementar, estão disponíveis para o tratamento de tumores neuroendócrinos everolimo, maleato de sunitinibe, análogos de somatostatina (*somatostatin analogue*, SSA), lutécio (octreotato tetraxetana [177 Lu]) e/ou quimioterapia. A presente submissão visa suprir uma lacuna no tratamento dos pacientes com tumores neuroendócrinos que não responderam ao tratamento de primeira e segunda linha, atendendo a uma necessidade não atendida na linha de cuidado. Neste cenário, o placebo apresenta-se como o único comparador pertinente. A comparação de cabozantinibe a outros tratamentos ativos não seria adequada pois, a proposta de incorporação se dá em um momento de tratamento onde não há alternativas de tratamento.

Esta indicação é sustentada pela principal evidência apresentada, o estudo CABINET (NCT03375320). Neste ensaio clínico de fase III, os pacientes com tumor neuroendócrino pancreático apresentavam mediana de três tratamentos sistêmicos prévios (excluindo SSA), e os pacientes com tumor neuroendócrino extrapancreático, mediana de dois tratamentos sistêmicos prévios (excluindo SSA), posicionando o cabozantinibe na linha de tratamento da indicação proposta.

Diretrizes clínicas nacionais e internacionais recomendam o tratamento com cabozantinibe classificando a evidência como alta e forte recomendação, o posicionando como alternativa terapêutica para pacientes previamente tratados. A sumarização das recomendações destas diretrizes é apresentada no Quadro 1. No contexto nacional, as Diretrizes de Tratamentos Oncológicos da SBOC para tumores neuroendócrinos bem diferenciados, recomendam o tratamento de cabozantinibe para doença localmente avançada, irressecável e metastática com nível de evidência alto e força de recomendação classificada como forte. Para tumores neuroendócrinos pancreáticos bem diferenciados, a Diretriz recomenda o uso de cabozantinibe com base no estudo CABINET, citando que os resultados consolidam o cabozantinibe como opção terapêutica após progressão às terapias padrão. Na Diretriz de tumores neuroendócrinos do trato gastrointestinal bem diferenciados, recomenda-se o uso de cabozantinibe para pacientes previamente tratados. Já na Diretriz de tumores neuroendócrinos pulmonares, o cabozantinibe configura uma opção terapêutica em linhas de tratamento subsequentes ao tratamento com análogos da somatostatina e/ou everolimo.

Quadro 1: Sumarização de recomendações do cabozantinibe em Diretrizes clínicas nacionais e internacionais.

Diretrizes clínicas	Motivação para recomendação de cabozantinibe
Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), 2026³⁻⁵	Recomendação com nível de evidência alto e força de recomendação classificada como forte. <u>Tumores Neuroendócrinos Pancreáticos</u> • Posicionamento na linha de tratamento: alternativa de tratamento após uso das demais terapias-alvo; • Motivação para recomendação: “houve benefício significativo em sobrevida livre de progressão, consolidando cabozantinibe como opção terapêutica após a progressão às terapias padrão”. <u>Tumores Neuroendócrinos Gastrointestinais</u> • Posicionamento na linha de tratamento: recomenda-se o uso de cabozantinibe para pacientes previamente tratados; • Motivação para recomendação: destaca-se que, no estudo CABINET, o cabozantinibe demonstrou benefício em pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos e extrapancreáticos, incluindo tumores gastrointestinais; <u>Tumores Neuroendócrinos Pulmonares</u> • Posicionamento na linha de tratamento: recomendado para pacientes previamente tratados com terapias sistêmicas, incluindo análogos da somatostatina e/ou everolimo. • Motivação para recomendação: cabozantinibe demonstrou benefícios em sobrevida livre de progressão em tumores neuroendócrinos extrapancreáticos no estudo CABINET, incluindo subgrupo pulmão.
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2025⁶	Recomendação com categoria 1 - evidência de alto nível e consenso uniforme sobre a recomendação, indicando que é apropriada para o tratamento de pacientes. • Recomendado entre as opções de regime preferencial para tratamento locorregional ou metastático de tumores do trato gastrointestinal e pâncreas, e metastático de pulmão ou timo, em cenários de progressão tumoral clínica após tratamento prévio com terapias padrão, como SSA, quimioterapia, everolimo, sunitinibe ou terapia com radionuclídeos ligados a peptídeos.
European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), 2023 a 2026⁷⁻⁹	Recomendação do uso de cabozantinibe para pacientes com tratamento prévio, considerando uso de SSA, everolimo, terapia com radionuclídeos ligados a peptídeos e quimioterapia. <u>Tumores Neuroendócrinos de intestino delgado</u> • Recomenda uso de inibidores de tirosina-quinase em linhas subsequentes de tratamento, sendo cabozantinibe a opção preferencial para pacientes que já esgotaram as opções terapêuticas <u>Tumores Neuroendócrinos colorretal</u> • Recomenda uso de inibidores de tirosina-quinase em linhas subsequentes de tratamento, incluindo cabozantinibe <u>Tumores Neuroendócrinos de pulmão e timo</u> • Recomenda o uso do cabozantinibe após progressão, ou intolerância, de ao menos uma terapia sistêmica prévia diferente de somatostatina

Fonte: elaboração própria.

Assim, a indicação de cabozantinibe a partir da terceira linha de tratamento para tumores neuroendócrinos bem diferenciados baseia-se na atual necessidade não atendida de pacientes que falham a dois ou mais tratamentos e ficam sem alternativas para o manejo da

doença. A forte recomendação de cabozantinibe nas Diretrizes posiciona o tratamento em nível 2 no Índice de Priorização e Direcionamento da SBOC para incorporação de medicamentos.

Ainda sobre o posicionamento do cabozantinibe na linha de cuidado e a definição do melhor comparador, destaca-se que no processo de avaliação de reembolso de cabozantinibe pela *Canada's Drug Agency/L'Agence des médicaments du Canada* (CDA-AMC) foi discutida a utilização de placebo como comparador, sendo definido que este é o comparador adequado para pacientes que já utilizaram diferentes linhas de tratamento e não têm uma opção de tratamento disponível. Esta é a população-alvo da indicação de cabozantinibe para a Saúde Suplementar. Ainda, no parecer preliminar da avaliação do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), o comitê de avaliação reconheceu o melhor cuidado de suporte como comparador adequado.¹⁰ Interessante destacar que, na avaliação do NICE, discutiu-se a possibilidade de realizar uma comparação indireta de cabozantinibe com everolimo e sunitinibe.¹⁰ Contudo, diante da ausência de estudos de comparação indireta e robusta devido ao tamanho amostral, às diferenças nas populações e nos modificadores de efeito do tratamento entre os estudos, uma análise exploratória com comparação indireta de Bucher entre cabozantinibe, everolimo e sunitinibe foi realizada para os desfechos de SLP e sobrevida global (SG). Nesta análise, o cabozantinibe apresenta benefício numérico para SLP em comparação com everolimo e sunitinibe. Digno de nota, esta comparação apresenta limitações e a avaliação do NICE segue com o melhor cuidado de suporte como comparador de interesse.¹⁰

b) Caracterização das evidências clínicas do tratamento com cabozantinibe para pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias

A principal evidência referente à eficácia e à segurança do cabozantinibe corresponde ao estudo CABINET (NCT03375320). Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de fase III, financiado pelo *National Cancer Institute* (NCI). Este estudo foi delineado por pesquisadores médicos independentes, sem vínculo com a empresa detentora do registro de cabozantinibe, reforçando a neutralidade do estudo, uma vez que não há influência deste ente no desenho ou condução do estudo. A proposta de incorporação de cabozantinibe consiste no posicionamento do medicamento a partir da terceira linha de tratamento, quando o melhor cuidado de suporte paliativo é a única opção de tratamento, estando em linha com a evidência disponível.

O número de pacientes incluídos no estudo CABINET, totalizando 298 (sendo 95 com tumores pancreáticos e 203 com tumores extrapancreáticos), é comparável à maioria dos estudos realizados para medicamentos já estabelecidos no tratamento desses tumores. O estudo

CABINET destaca-se como o terceiro maior ensaio clínico randomizado conduzido em pacientes com tumores neuroendócrinos, considerando as tecnologias disponíveis no Rol da ANS. Adicionalmente, outro estudo incluído, o NCT01466036, incluiu 61 pacientes (sendo 20 com tumores pancreáticos e 41 com tumores extrapancreáticos); totalizando na presente análise 359 pacientes.

O tamanho amostral do estudo demonstrou ser suficiente para conferir o poder estatístico necessário à detecção da diferença de SLP entre os dois tratamentos. Adicionalmente, essa análise teve alfa ajustado para múltiplas análises, conforme preconizado em estudos com análises interinas.¹¹⁻¹³ É fundamental ressaltar que os tumores neuroendócrinos são uma doença rara, definida no Brasil como doenças com prevalência inferior a 65 casos a cada 100.000 habitantes, reforçando que o número de pacientes incluídos nos estudos é considerável.

Considerando o desafio de desenvolver estudos clínicos de tratamento de doenças indolentes como os tumores neuroendócrinos, o desenho do estudo CABINET permitiu que os pacientes que estavam recebendo placebo fizessem *crossover* para cabozantinibe em regime aberto após a confirmação da progressão da doença. Essa possibilidade segue o princípio da equipolência, conduzindo o estudo de forma ética, assegurando os direitos dos participantes da pesquisa e zelando por seu bem-estar e sua segurança. Com base nesse delineamento, o estudo apresenta uma condução em linha com a Declaração de Helsinki, a qual estabelece que o uso de placebo em pesquisa clínica deve ser cuidadosamente justificado e não pode privar os participantes de uma intervenção eficaz quando esta estiver disponível. O protocolo do estudo estabelece que o cegamento seria mantido até a análise final do desfecho primário, a SLP. Contudo, o estudo foi terminado precocemente devido ao benefício expressivo observado em uma análise interina. Isso implica que o cegamento foi efetivamente preservado durante toda a condução do estudo, até o momento da sua finalização precoce e do *crossover* dos pacientes do grupo placebo para o tratamento com cabozantinibe.

No contexto de tumores neuroendócrinos, a sobrevida livre de progressão é o desfecho primário utilizado nos estudos devido a sua relevância clínica ao refletir o tempo adicional de controle da doença, atraso de complicações relacionadas à progressão tumoral e preservação funcional do paciente.^{14,15} Enquanto o uso do desfecho de SG é inerentemente desafiador, em razão do curso indolente da doença, do longo tempo de seguimento necessário, da heterogeneidade tumoral e da utilização de múltiplas terapias subsequentes, incluindo *crossover* em ensaios clínicos. Assim, a ausência de significância estatística em SG não deve ser interpretada como ausência de benefício clínico nesse cenário específico, o fato de a SG não ser considerado desfecho primário no estudo CABINET foi questionado pelos pareceristas. Nesse

sentido, destaca-se que, dada a indolência da condição clínica, é comum considerar a SLP como desfecho primário, uma vez que reflete o tempo de vida sem evento de progressão da doença, este foi o desfecho primário do estudo CABINET.^{14,15} Em linha com este estudo, os estudos de everolimo e sunitinibe também estabeleceram a SLP como desfecho primário e a SG como desfecho secundário.^{11,12,16} No contexto de doenças oncológicas, o desfecho de SLP é considerado um bom desfecho substituto para a SG.¹⁷⁻²⁰ Especificamente para tumores neuroendócrinos, a SLP é utilizada com maior frequência como desfecho substituto da SG, uma vez que estas neoplasias são raras e indolentes e há uma correlação estatisticamente significativa entre significativamente entre os desfechos.²¹

Quanto aos dados de eficácia e segurança, o estudo demonstra dados referentes à proporção de pacientes que progrediram e ao perfil de segurança. No contexto clínico de pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos e extrapancreáticos bem diferenciados localmente avançados ou metastáticos, é esperada a progressão da doença, uma vez que os tratamentos não têm intenção curativa. Assim, o tratamento objetiva controlar a doença, aumentando o tempo sem progressão do paciente, evidenciando que a SLP mensura melhor esta realidade em relação à SG nesses casos.

Como resultado, o cabozantinibe demonstrou um benefício estatisticamente significativo e clinicamente relevante no controle da progressão tumoral. No estudo de fase III CABINET, o tratamento com cabozantinibe reduziu em 77% e 62% o risco de progressão ou óbito ao longo do tempo em relação ao grupo controle em tumores pancreáticos e extrapancreáticos, respectivamente. As taxas de resposta tumoral parcial, melhor resposta radiográfica com doença estável foram maiores nos grupos de pacientes com cabozantinibe em relação ao placebo. Ainda, identificou-se melhora na qualidade de vida global entre pacientes com tumores extrapancreáticos e pancreáticos que receberam cabozantinibe em relação aos escores basais.

Os eventos adversos identificados no estudo CABINET foram consistentes com estudos anteriores com essa intervenção, configurando um perfil de segurança conhecido, bem tolerado e manejável com alteração de dose, se necessário. Os estudos de everolimo e sunitinibe demonstraram perfil de segurança semelhante.^{11,12} A incidência de eventos adversos de grau 5 no estudo CABINET foi observada em nove pacientes no grupo intervenção e em quatro pacientes no grupo controle, representando 7% e 6%, respectivamente.²² Esse resultado indica ocorrência semelhante de eventos adversos mais graves entre o grupo de intervenção e controle.

c) Aspectos metodológicos da avaliação de risco de viés e da certeza da evidência dos resultados do estudo CABINET

A avaliação de risco de viés do estudo CABINET foi realizada com o intuito de identificar se o desenho, a condução, a análise ou o relato do estudo podem ter introduzido potenciais erros sistemáticos que afetem a estimativa do efeito da intervenção. Os desfechos avaliados no estudo CABINET foram classificados com baixo risco de viés, representando a confiabilidade nos resultados apresentados. Entendemos que algumas questões metodológicas devem ser detalhadas, como o fato de a descontinuação do tratamento não ser equivalente à perda de seguimento ou à ausência de dados, situações que caracterizariam viés de atrito. No contexto de um estudo clínico, a descontinuação do tratamento difere da perda de seguimento ou da interrupção do estudo — ou seja, um paciente pode descontinuar a intervenção e, ainda assim, permanecer em acompanhamento pela equipe do estudo, que continuará monitorando, pelo período previsto no protocolo, a ocorrência de eventos de interesse. Consequentemente, é possível identificar, por exemplo, se o paciente veio a óbito ou apresentou progressão da doença, mesmo após a interrupção do tratamento. Essa é uma prática comum em estudos clínicos e está claramente detalhada no protocolo do estudo CABINET, disponível como material suplementar da publicação principal.

Outro aspecto é a preservação do cegamento durante toda a condução do estudo, até o momento de seu término precoce, que ocorreu precocemente devido ao benefício expressivo observado em uma análise interina. Considerando que todos os desfechos são avaliados de forma concomitante ao longo do período do estudo, a manutenção do cegamento necessariamente se aplica a todos os desfechos, incluindo qualidade de vida e eventos adversos. Portanto, em um estudo cegado como o CABINET, participantes e investigadores são obrigatoriamente mascarados para todos os desfechos, não havendo viés de performance ou de mensuração.

Quanto à avaliação da certeza da evidência, foram avaliados os desfechos de SLP, SG, taxa de resposta, eventos adversos de grau 3 ou maior relacionados ao tratamento e descontinuação do tratamento devido a eventos adversos. A maioria dos desfechos avaliados foi classificada com alta certeza da evidência. Todos os desfechos apresentam baixo risco de viés, não sendo identificadas limitações metodológicas que reduzam a sua validade interna. Da mesma forma, não foram identificadas limitações quanto a inconsistência e evidência indireta em nenhum desfecho avaliado. Quanto ao domínio de imprecisão, apenas o desfecho de SG foi penalizado devido a amplitude dos intervalos de confiança, os quais demonstram cenários tanto de benefício quanto de ausência de efeito, limitado número de eventos e viés de diluição

causado pelo crossover, que permitiu a migração de 33% a 41% dos pacientes do placebo para o cabozantinibe após progressão. Quanto ao número de pacientes incluídos, é importante considerar que o estudo CABINET totalizou 298 indivíduos, um volume expressivo para o contexto de doenças raras como os tumores neuroendócrinos. Este tamanho amostral foi suficiente para conferir o poder estatístico necessário para a detecção de benefício clínico significativo em SLP. A avaliação da certeza da evidência realizada está em linha com a análise da SBOC, que classificou cabozantinibe com alto nível de evidência.

A classificação dos desfechos com alta certeza da evidência indica uma forte confiança de que o efeito real esteja próximo ao estimado. Isso significa que é improvável que estudos adicionais alterem a confiança na estimativa do efeito. Portanto, os resultados de sobrevida livre de progressão, taxa de resposta e perfil de segurança são considerados robustos, sendo improvável que novas evidências modifiquem substancialmente tais conclusões.

2. CONTEXTO

Tumores neuroendócrinos são neoplasias que se originam de células neuroendócrinas, que são distribuídas amplamente por todo o corpo responsáveis pelo sensorial de estímulos químicos e mecânicos e, em resposta, liberação de hormônios e neurotransmissores, promovendo regulação metabólica e homeostase. Os tumores neuroendócrinos podem se originar em diferentes locais do organismo, mas são mais frequentemente encontrados no trato gastrointestinal, nos pulmões e no pâncreas.²³

Os tumores neuroendócrinos podem ser classificados de acordo com o sítio primário (como exemplo, o pâncreas, pulmão ou trato gastrointestinal), com o grau histológico (associado ao índice proliferativo, classificados em G1 – baixo grau, G2 – grau intermediário e G3 – alto grau; o qual indica a capacidade de multiplicação celular e consequentemente prediz gravidade da doença) e com a funcionalidade (tumores funcionantes, que secretam hormônios, ou não funcionantes, que não secretam).²⁵

De modo geral, os tumores neuroendócrinos apresentam um comportamento indolente, mas podem progredir para formas mais agressivas. Pelo início do curso clínico ser indolente e, muitas vezes, assintomático, os tumores neuroendócrinos geralmente têm diagnóstico tardio, sendo identificados já em estágio metastático, o que torna o tratamento mais desafiador.²⁶ Younes e colaboradores (2008) descreveram 1.000 pacientes com diagnóstico histológico de tumor neuroendócrino, registrados em centros oncológicos e hospitais brasileiros; neste registro, 46,2% e 43% dos pacientes possuíam doença locorregional e metastática, respectivamente, na admissão.²⁷

Apesar do crescente reconhecimento do impacto dos tumores neuroendócrinos na redução da qualidade e expectativa de vida, especialmente nos casos sintomáticos e/ou metastáticos, observa-se que as opções de tratamento disponíveis ainda são limitadas, especialmente em casos avançados ou refratários, contexto no qual torna-se essencial investigar novas abordagens que ofereçam aos pacientes melhores desfechos clínicos. E, é nesse cenário que se enquadra o cabozantinibe: um medicamento que apresenta mecanismos antiangiogênicos e antitumorais comprovados e consistentes, para impactar positivamente na sobrevida e na qualidade de vida desses pacientes, suprimindo uma lacuna terapêutica e subsidiando futuras recomendações clínicas e protocolos de tratamento.²⁸

3. DESCRIÇÃO DA DOENÇA

3.1. Principais definições

As neoplasias originadas de células neuroendócrinas podem ser categorizadas como bem diferenciadas, que são os tumores neuroendócrinos (NETs), ou pouco diferenciadas, que são os carcinomas neuroendócrinos (NECs). Embora compartilhem características em comum, esses dois grupos tumorais possuem diferenças importantes com relação ao comportamento biológico, ao prognóstico da doença e, conseqüentemente, às escolhas terapêuticas. No presente dossiê, serão abordados os tumores neuroendócrinos, mas não os carcinomas neuroendócrinos, considerando a indicação de uso do cabozantinibe.²⁹

Os tumores neuroendócrinos são neoplasias que se originam a partir de células do sistema neuroendócrino, reconhecidas por características tanto de células endócrinas (capacidade de produzir hormônios) quanto de células neurais (expressão de marcadores neuronais). Essas células estão amplamente distribuídas em vários órgãos do corpo, principalmente no trato gastrointestinal (como estômago, intestino delgado, reto e cólon), no pâncreas, na tireoide, no timo, nas glândulas paratireoides, suprarrenais e nos pulmões e vias aéreas. As células neuroendócrinas recebem sinais nervosos e respondem com a liberação de hormônios ou peptídeos que controlam inúmeros processos fisiológicos, incluindo digestão, movimentação intestinal, liberação de enzimas, regulação da glicemia, pressão arterial, frequência cardíaca, entre outros.³⁰

Os tumores neuroendócrinos podem surgir na maioria dos órgãos e, com base na localização primária, são comumente classificados em dois grandes grupos: tumores gastroenteropancreáticos e tumores não-gastroenteropancreáticos. Fazem parte dos tumores gastroenteropancreáticos os tumores neuroendócrinos gastrointestinais (intestino delgado, apêndice, estômago, duodeno, esôfago, cólon e reto), que são os mais prevalentes (53,2% dos tumores neuroendócrinos), e os tumores pancreáticos (7,3% dos tumores neuroendócrinos).³¹⁻

³⁴ Tumores não-gastroenteropancreáticos podem ocorrer em locais como timo, rins e pulmão. Este último representa 27,3% dos tumores neuroendócrinos, enquanto os demais representam 12,2% dos casos.³⁵ Outras formas menos comuns incluem tumores medulares da tireoide, carcinoma de células de Merkel na pele, feocromocitomas das glândulas suprarrenais, além de tumores em outros locais como mamas, próstata e laringe. Em aproximadamente 10% dos casos, o sítio primário do tumor não pode ser identificado, sendo classificado como tumor de origem primária desconhecida.³⁴

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

3.2. Fatores de risco e epidemiologia da doença

Do ponto de vista clínico-epidemiológico, os tumores neuroendócrinos podem ocorrer em qualquer faixa etária, porém, mais de 60% dos casos são detectados em indivíduos com 60 anos ou mais.³⁶ Alguns fatores de risco, ainda que pouco frequentes na população geral, estão bem estabelecidos e elevam significativamente as chances de surgirem de tumores neuroendócrinos em diversos órgãos, com destaque às síndromes hereditárias como neoplasias endócrinas múltiplas, síndrome de von Hippel-Lindau, neurofibromatose tipo 1 e esclerose tuberosa.³⁷ Além disso, uma revisão sistemática envolvendo 24 estudos mostrou que o histórico familiar de câncer em parentes de primeiro grau pode elevar em mais de duas vezes a chance de tumores neuroendócrinos (*odds ratio* [OR] 2,12), sendo considerado o fator de risco mais relevante, seguido por pelo índice de massa corporal e diabetes.³⁸ Outras condições têm sido associadas ao aumento da probabilidade de aparecimento de tumores neuroendócrinos, embora os estudos ainda não sejam conclusivos. Os fatores de risco mais discutidos são tabagismo, gastrite atrófica crônica e diabetes; também são considerados o consumo de álcool e as dietas ricas em gorduras saturadas, incluindo carnes vermelhas e processadas.³⁷

Tumores neuroendócrinos são raros, e estimativas globais de incidência variam de 2,5 a 8,35 casos por 100.000 habitantes por ano.³¹ Em países europeus, como os Países Baixos e o Reino Unido, a incidência anual está entre 3,5 e 5,0 casos por 100.000 habitantes.³⁹ No Brasil, a incidência exata dos tumores neuroendócrinos ainda não é amplamente documentada devido à ausência de registros nacionais específicos para esses tumores, mas os dados publicados indicam a raridade da condição. Na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, foram identificados 250 pacientes em um período de 10 anos, entre 2004 e 2014.⁴⁰ O maior levantamento nacional sobre tumores neuroendócrinos brasileiro considerou dados do Registro Hospitalar do Câncer (RHC), entre os anos de 2000 e 2019.²⁴ A maioria dos casos ocorreu em homens (53,4%) e em indivíduos com menos de 65 anos (63,3%), sendo a Região Sudeste responsável por quase metade dos registros (48,9% dos nascimentos e 59,6% dos locais de residência).²⁴

3.3. Classificação tumoral

De forma geral, os tumores neuroendócrinos são tumores bem diferenciados, ou seja, com arquitetura celular e morfologia que preservam características típicas do tecido de origem.

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) categoriza os tumores neuroendócrinos em graus (G1 – baixo grau, G2 – grau intermediário ou G3 – alto grau) de acordo com índices de proliferação indicados pelo número de mitoses e detecção de Ki-67 (Tabela 2). Quanto maior o grau, maior a tendência de o tumor evoluir de forma agressiva.²⁵

Tabela 2: Sistema de classificação da OMS 2022 para tumores neuroendócrinos.

	Classificação	Critérios diagnósticos
Tumor neuroendócrino bem diferenciado	Grau 1	< 2 mitoses/2 mm ² e/ou Ki-67 < 3%
	Grau 2	2 a 20 mitoses/2 mm ² e/ou Ki-67 3% a 20%
	Grau 3	> 20 mitoses/2 mm ² e/ou Ki-67 > 20%

O Ki-67 é uma proteína nuclear expressa durante as fases ativas do ciclo celular, sendo detectada por imuno-histoquímica. Seu valor é expresso em percentual e representa a proporção de células tumorais em proliferação, servindo como importante parâmetro prognóstico — por exemplo, um Ki-67 de 10% indica que 10% das células avaliadas estão em divisão. A contagem de mitoses, por sua vez, consiste na quantificação direta de figuras mitóticas em cortes histológicos corados.

OMS: Organização Mundial da Saúde.

Fonte: adaptada de Rindi et al., 2022.²⁵

Os tumores neuroendócrinos também podem ser classificados em funcionais e não funcionais, de acordo com sua capacidade de produzir hormônios biologicamente ativos. Tumores funcionais secretam hormônios em quantidade suficiente para causar manifestações clínicas específicas, o que pode levar ao diagnóstico mais precoce, pois impactam a qualidade de vida do paciente. Já os tumores não funcionais não produzem hormônios clinicamente relevantes e, por isso, costumam ser identificados apenas quando atingem maior tamanho ou provocam sintomas relacionados ao crescimento tumoral. Essa distinção é importante para o diagnóstico, o acompanhamento e a definição da conduta terapêutica.

3.4. Apresentação clínica, investigação e diagnóstico

O espectro de manifestações clínicas dos tumores neuroendócrinos é amplo. Pacientes podem apresentar desde quadros assintomáticos ou sintomas inespecíficos, até síndromes clínicas ou paraneoplásicas (ou seja, manifestações clínicas multissistêmicas resultantes de ação tumoral indireta – fenômeno independentemente do tamanho, localização, invasividade ou presença de metástase, que pode anteceder o próprio diagnóstico.⁴¹ Os fatores responsáveis pelas diferentes apresentações incluem tipo e localização do tumor, capacidade de secretar hormônios e comprometimento sistêmico.⁴¹

No cenário de tumores de sintomatologia inespecífica, não é incomum o atraso diagnóstico, dado que, inicialmente, tende-se a considerar diagnósticos diferenciais mais

prevalentes e epidemiologicamente mais prováveis, como por exemplo, gastrite atrófica, doença inflamatória intestinal ou síndrome do intestino irritável, na presença de sintomas gastrointestinais.^{41,42} Em contrapartida, em pacientes assintomáticos, o diagnóstico costuma ser incidental, a partir de exames de imagem ou procedimentos cirúrgicos realizados sob outra indicação.⁴¹⁻⁴³

Dentre as possíveis apresentações clínicas, destaca-se a síndrome carcinoide, a qual compreende um conjunto de sinais e sintomas decorrentes da hipersecreção de aminas vasoativas, tais como serotonina, histamina, taquicinas e prostaglandinas.⁴¹ É caracterizada principalmente por *flushing* (presente em cerca de 84% dos pacientes), diarreia secretora (70%), doença cardíaca carcinoide (37%), broncoespasmo (17%), sibilância e miopatia (7%).^{41,43} Outros sintomas menos frequentes compreendem hiperpigmentação anormal da pele, artropatia, neuropatia paraneoplásica e edema.⁴¹

Os principais diagnósticos diferenciais de tumores neuroendócrinos incluem, além de outros tumores como o carcinoma medular de tireoide e o feocromocitoma, neuropatia autonômica, menopausa, epilepsia, transtorno do pânico, prolapso de valva mitral, e pneumopatias obstrutivas.⁴¹ Os exames indicados para a investigação de tumores neuroendócrinos dependem do tipo e localização tumoral e compreendem dosagem de hormônios e marcadores séricos, tais como cromogranina A, B ou C, ácido 5-hidroxi-indol-acético, pancreatina, polipeptídeo pancreático; e exames de imagem, como tomografia computadorizada, ressonância magnética, ultrassonografia, endoscopia e cintilografia.⁴¹ O diagnóstico é confirmado a partir de avaliação anatomopatológica de material de biópsia e deve ser seguido por estadiamento clínico.⁴³

3.5. Tratamento

Atualização em relação a submissão anterior:

Tópico 3.5.1 Diretrizes de tratamento

- Atualização das recomendações ENETS sobre tumores localizados em pulmão e timo;
- Atualização das diretrizes da SBOC para tumores neuroendócrinos bem diferenciados (2026);

Tópico 3.5.2 do Índice de Priorização de Medicamentos para Incorporação no SUS e Saúde Suplementar da SBOC

- Inclusão do Índice de Priorização de Medicamentos para Incorporação no SUS e Saúde Suplementar da SBOC, que classifica o cabozantinibe como uma alternativa para o cuidado integral e personalizado do paciente em condições específicas.

A escolha terapêutica varia conforme subtipo tumoral (origem e grau de diferenciação), estágio de invasão e a funcionalidade tumoral.⁴³

Para tumores bem diferenciados de baixo grau (G1) ou grau intermediário (G2), na primeira linha de tratamento de casos assintomáticos e com baixa carga de doença, há preferência por vigilância oncológica, que compreende a monitorização do crescimento ou estabilidade tumoral por meio de exames de imagem periódicos, até o surgimento de sintomas ou progressão da doença.^{44,45}

As terapias não medicamentosas são, em linhas gerais, reservadas para tumores bem diferenciados localizados, locorregionais ou oligometastáticos e incluem a ressecção ou dissecação do tumor, por via endoscópica ou cirúrgica.⁴³ Essas medidas têm potencial curativo e são, portanto, preferenciais, quando possíveis.⁴⁶

Mais de 80% dos casos, entretanto, se apresentam em estágio avançado ao diagnóstico, sendo, portanto, irressecáveis.⁴⁶ Nesse cenário, estão indicadas terapias medicamentosas, como análogos de somatostatina (*somatostatin analogues*, SSA), terapia de radionuclídeos receptores peptídicos (*peptide receptor radionuclide therapy* [PRRT], como lutécio [177 Lu]), terapias alvo, quimioterapia e imunoterapia, as quais objetivam o controle de sintomas e da progressão tumoral.^{43,47} O princípio terapêutico de cada alternativa medicamentosa, bem como seus principais representantes, está resumido no Quadro 2.

Quadro 2: Princípio terapêutico e principais representantes das terapias medicamentosas dos tumores neuroendócrinos ou metastáticos.

Terapia medicamentosa	Princípio terapêutico e principais representantes
Análogos de somatostatina (SSA)	Interação com receptores de somatostatina, amplamente expressos em alguns tumores neuroendócrinos, modulando a secreção hormonal e a proliferação celular tumoral. ⁴⁷ Os SSA incluem o octreotida e a lanreotida. ⁴⁸
Terapia de radionuclídeos receptores peptídicos (PRRT)	Terapia sistêmica com peptídeos terapêuticos marcados com radionuclídeos que se ligam seletivamente às células tumorais alvo, induzindo endocitose, dano ao DNA e consequente apoptose. Os peptídeos terapêuticos de escolha são os SSA. Os principais radionuclídeos utilizados são o lutécio (177 Lu) ou ítrio (Y-90). ⁴⁶
Terapia alvo	Interação entre moléculas inibitórias e seu alvo, o qual pode ser um antígeno ou receptor expresso na superfície celular, uma proteína, ou molécula plasmática. As principais terapias com moléculas inibitórias incluem os inibidores de mTOR, como o everolimo, e os inibidores de tirosina quinase, como o sunitinibe e o cabozantinibe. ^{47,49,50}
Quimioterapia citotóxica ^{51,52}	Efeito citotóxico de morte celular por apoptose, por indução de dano ao DNA ou interrupção do ciclo celular. Os principais esquemas quimioterápicos incluem cisplatina + etoposídeo, capecitabina + temozolomida e FOLFOX ^a .

^a FOLFOX: esquema quimioterápico composto por ácido folínico, 5-fluorouracil e oxaliplatina.

Fonte: elaboração própria a partir de Dickens e Ahmed, 2018; Cella et al., 2023; Herrera-Martínez et al., 2019; Thomas et al., 2025; Merola et al., 2023; Gomes-Porras et al., 2020; Sorbye et al., 2025; Shoushtari e Johnson, 2024; Fernandes et al., 2022.^{43,46-53}

A efetividade das terapias SSA e PRRT depende da expressão de receptores de somatostatina (*somatostatin receptors*, SSTR) na superfície celular tumoral, a qual é avaliada a partir de tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) com gálio ou ressonância magnética por emissão de pósitrons (PET-RM).⁴⁴ Tumores com expressão de SSTR são chamados de tumores SSTR positivos e são, portanto, candidatos a essas terapias.⁴⁴ Em casos de comprometimento metastático hepático pode-se avaliar o benefício de terapias direcionadas, como a ressecção cirúrgica ou terapias ablativas, como embolização transarterial.⁴³

Os tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irresssecáveis, localmente avançados ou metastáticos previamente tratados, foco do presente documento, não possuem perspectiva de cura; entretanto, podem ser tratados de forma paliativa para aumento de sobrevida, controle de sintomas e melhor qualidade de vida.^{47,50} O tratamento é, em geral, estruturado em linhas terapêuticas progressivas, conforme a resposta ou resistência ao tratamento. O surgimento de novas lesões metastáticas, ocorrência de piora clínica ou identificação de crescimento das lesões indicam falha terapêutica. Frente à falha do esquema de terapia vigente, deve-se considerar o início de esquema de terapia de próxima linha, priorizando terapias ainda não empregadas.^{44,52} A escolha terapêutica é pautada nas características clínico-patológicas do tumor, sintomatologia do paciente e carga de doença.⁴⁴

Cabe ressaltar que, na perspectiva da saúde suplementar, estão disponíveis como opção de tratamento: os SSAs lanreotida e octreotida, o PRRT lutécio (octreotato tetraxetana [177 Lu]), o everolimo (para o tratamento de tumores neuroendócrinos localizados no pâncreas, estômago, intestino ou pulmão) e o sunitinibe (para o tratamento de tumores neuroendócrinos localizados no pâncreas). Quimioterapias citotóxicas não possuem indicação em bula para tumores neuroendócrinos, o que pode acarretar heterogeneidade no seu uso e reembolso na saúde suplementar.

3.5.1. Diretrizes de tratamento

Foram revisadas as recomendações da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), da *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS), da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) e da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) para o manejo sistêmico de pacientes com tumores neuroendócrinos irresssecáveis, avançados ou metastáticos, ou, a fim de localizar possíveis indicações sobre o uso de cabozantinibe e contextualizar a forma como esses pacientes são atualmente tratados.

3.5.1.1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Nas diretrizes da NCCN, publicadas em 2025, o cabozantinibe é recomendado como categoria 1 em cenários de progressão tumoral clínica após tratamento prévio com terapias padrão, como SSA, quimioterapia, everolimo, sunitinibe ou terapia com radionuclídeos ligados a peptídeos.⁶ Seu uso é recomendado entre as opções de regime preferencial para tratamento locorregional ou metastático de tumores pancreáticos (Figura 1) e do trato gastrointestinal (Figura 2), e de pulmão ou timo (Figura 3). A recomendação de cabozantinibe com categoria 1 representa evidência de alto nível e consenso uniforme sobre a recomendação, indicando que é apropriada para o tratamento de pacientes.

Figura 1: Tratamento preferencial para tumores neuroendócrinos bem diferenciados pancreáticos.

Pancreatic Neuroendocrine Tumors (Well-Differentiated Grade 1/2) ^a (alphabetical order by category, order does not imply preference)			
	Preferred	Other Recommended	Useful in Certain Circumstances
Locoregional Advanced Disease and/or Distant Metastases	• Cabozantinib (category 1 if prior treatment with Everolimus, Lutetium Lu 177 dotatate, or Sunitinib)¹ • Everolimus¹⁹ (category 1 for progressive disease) 10 mg by mouth, daily • Sunitinib²⁰ (category 1 for progressive disease) 37.5 mg by mouth, daily • Capecitabine/Temozolomide²¹ (preferred when tumor response is needed for symptoms or cytoreduction) • Octreotide acetate LAR^{f,g,h,i} or Lanreotide^{f,g,h,i,8} (if SSTR-positive) • First-line PRRT with Lutetium Lu 177 dotatate (if SSTR-positive, Ki-67 ≥10%, and clinically significant tumor burden)⁴ • PRRT⁴ with Lutetium Lu 177 dotatate (if SSTR-positive and progression on Octreotide acetate LAR or Lanreotide)²² (NE-J)	• Cytotoxic chemotherapy options considered in patients with bulky, symptomatic, and/or progressive disease include: ◊ CAPEOX^{i,23} ◊ FOLFOX^{i,24}	• If progression on standard SSA doses, above-label dose Octreotide acetate LAR^{1,i} or Lanreotide^{1,i} (if SSTR-positive) • Octreotide acetate LAR^{1,h} or Lanreotide^{1,h} (if SSTR-negative)²⁵ • Consider Belzutifan in the setting of germline <i>VHL</i> alteration in patients with progressive PanNETs^{m,n,26} • Consider RT ± concurrent fluoropyrimidine-based chemotherapy for locally advanced unresectable disease (excluding small bowel mesenteric) (NE-I)

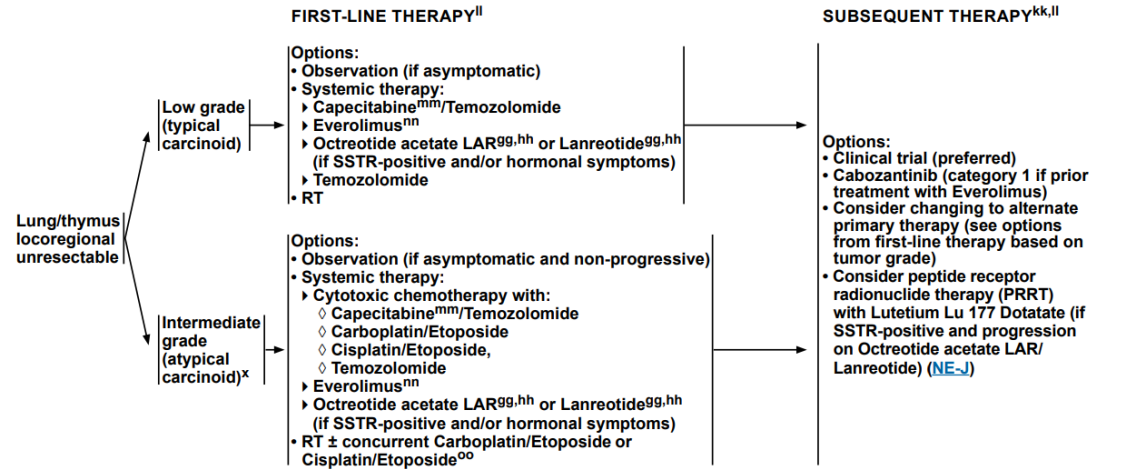
Fonte: Diretriz clínica da NCCN.⁶

Figura 2: Tratamento preferencial para tumores neuroendócrinos bem diferenciados gastrointestinais.

Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract (Well-Differentiated Grade 1/2) ^a (alphabetical order by category, order does not imply preference)		
	Preferred	Useful in Certain Circumstances
Locoregional Advanced Disease and/or Distant Metastases	• Cabozantinib (category 1 if prior treatment with Everolimus or Lutetium Lu 177 dotatate)¹ • Everolimus (category 1 for nonfunctional tumors)^{b,c,2,3} • PRRT^d with Lutetium Lu 177 dotatate (if SSTR-positive and progression on Octreotide acetate LAR/Lanreotide) (category 1 for progressive mid-gut tumors) (NE-J) • First-line PRRT with Lutetium Lu 177 dotatate (if SSTR-positive, Ki-67 ≥10%, and clinically significant tumor burden)^f • Octreotide acetate LAR^{e-h,5,6} or Lanreotide^{e-h,7,8}	• If progression on standard SSA doses, above-label dose Octreotide acetate LAR¹ or Lanreotide¹ (if SSTR-positive) • Consider RT ± concurrent fluoropyrimidine-based chemotherapy for locally advanced unresectable disease (excluding small bowel mesenteric) (NE-I) • Consider cytotoxic chemotherapy, if no other options feasible: ▶ Anticancer agents such as the ones listed below can be used in patients with progressive disease (See Discussion for details) ◊ Capecitabine^l ◊ Fluorouracil^l ◊ Oxaliplatin-based therapy (eg, CAPEOX [Capecitabine/Oxaliplatin] or FOLFOX [Leucovorin/Fluorouracil/Oxaliplatin]) ◊ Temozolomide

Fonte: Diretriz clínica da NCCN.⁶

Figura 3: Fluxo de tratamento para tumores neuroendócrinos bem diferenciados no pulmão e timo.

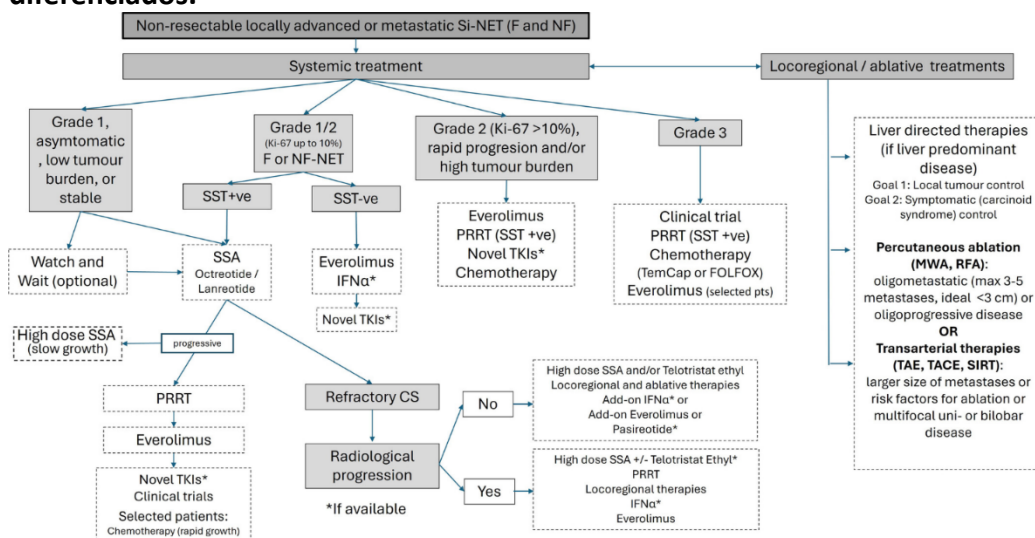


Fonte: Diretriz clínica da NCCN.⁶

3.5.1.2. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)

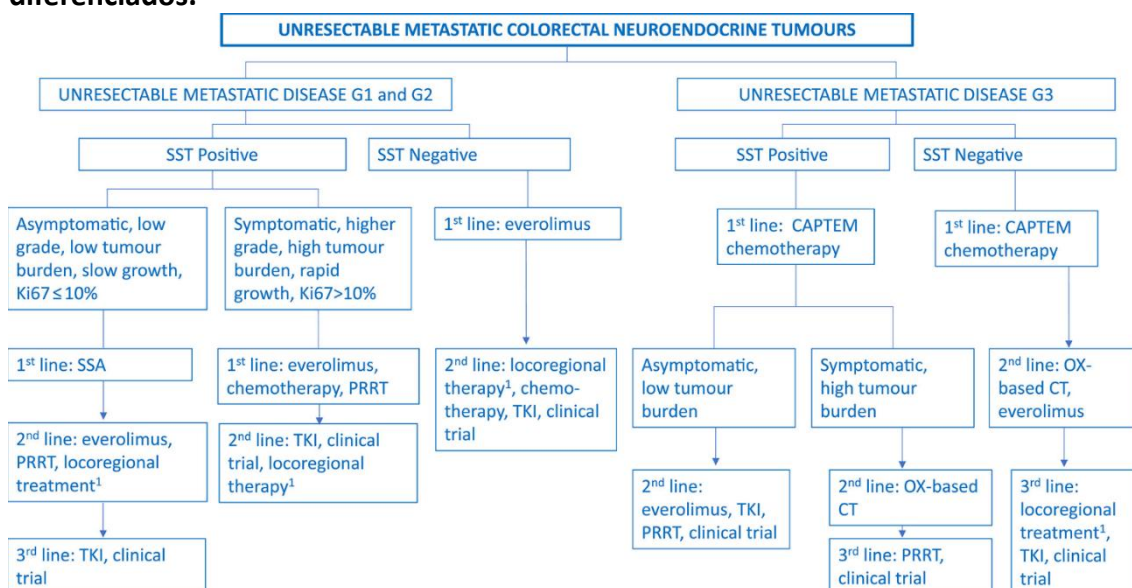
Entre as recomendações da ENETS, a maioria se baseia no uso sequencial de SSA, everolimo, terapia com radionuclídeos ligados a peptídeos e quimioterapia. As diretrizes de tumores de intestino delgado bem diferenciados e tumor colorretal incluem a possibilidade de uso de inibidores de tirosina-quinase em linhas subsequentes, citando entre as opções o cabozantinibe (Figura 4 e Figura 5).^{8,9} Especificamente para tumores do intestino delgado, a diretriz apresenta o cabozantinibe como opção preferencial para pacientes que já esgotaram as opções terapêuticas.⁸

Figura 4: Fluxo de tratamento para tumores neuroendócrinos de intestino delgado bem diferenciados.



Fonte: Diretriz de tratamento da ENETS.⁸

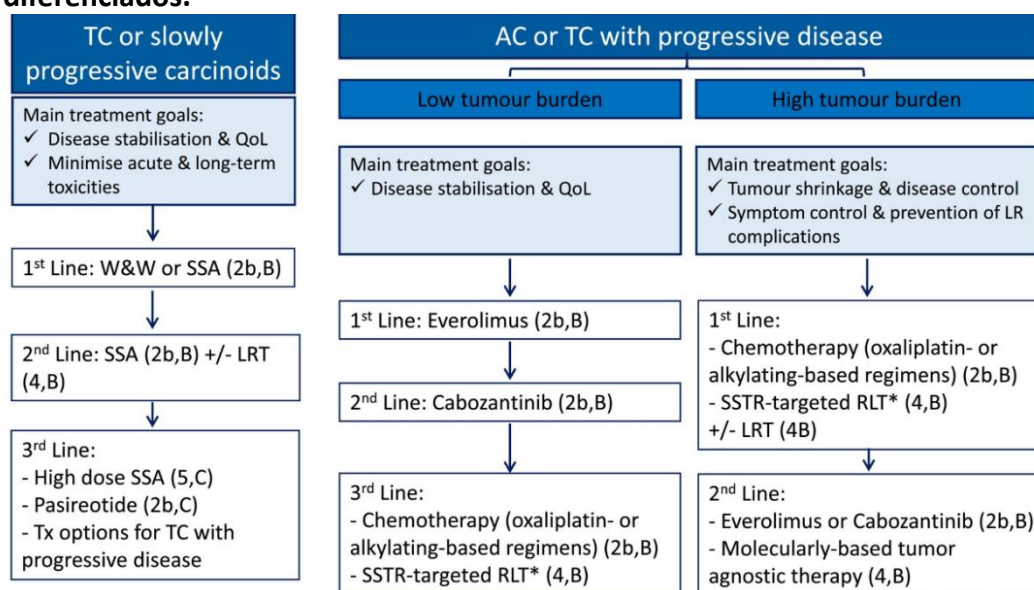
Figura 5: Fluxo de tratamento para tumores neuroendócrinos colorretais bem diferenciados.



Fonte: Diretriz de tratamento da ENETS.⁴³

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

Figura 6: Fluxo de tratamento para tumores neuroendócrinos de pulmão e timo bem diferenciados.



Fonte: Diretriz de tratamento da ENETS.⁷

3.5.1.3. European Society for Medical Oncology (ESMO)

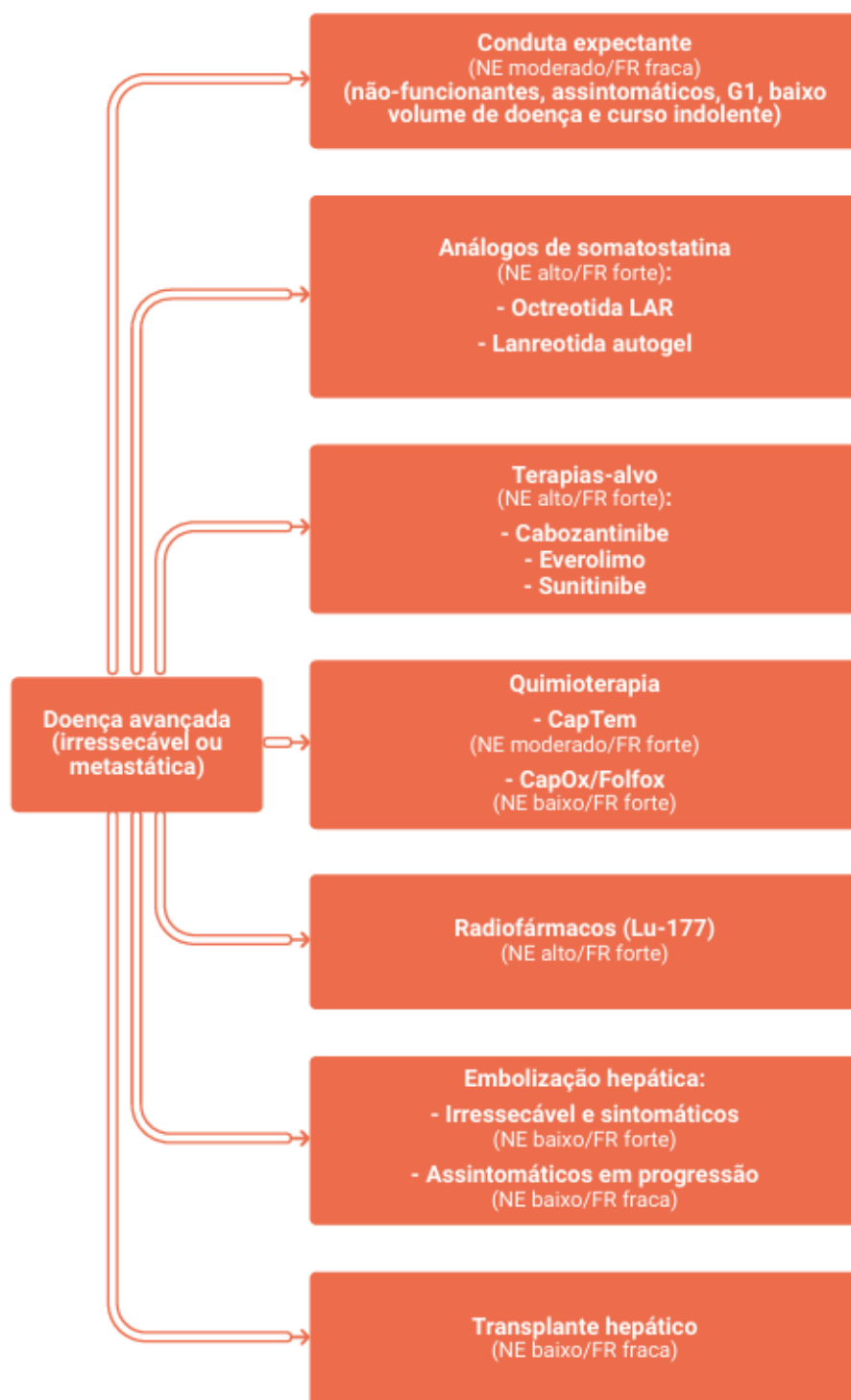
As recomendações da ESMO para o tratamento sistêmico de tumores neuroendócrinos avançados ou metastáticos estão disponíveis em artigo publicado em 2020, portanto, não citam cabozantinibe, o qual teve suas evidências publicadas para este tipo tumoral a partir de 2024.⁵⁴

3.5.1.4. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)

As diretrizes de tratamento da SBOC para tumores neuroendócrinos bem diferenciados, publicadas em 2026, recomendam o cabozantinibe para tumores neuroendócrinos pancreáticos, gastrointestinais e pulmonares com nível de evidência alto e força de recomendação classificada como forte.

Para tumores neuroendócrinos pancreáticos bem diferenciados, a Diretriz recomenda o uso de cabozantinibe com base no estudo CABINET, citando que “houve benefício significativo em SLP, consolidando cabozantinibe como opção terapêutica após a progressão às terapias padrão”, posicionando o cabozantinibe como alternativa de tratamento após uso das demais terapias-alvo.^{4,22} O fluxograma para tratamento da doença avançada, irressecável ou metastática é apresentado na Figura 7.⁴

Figura 7: Fluxograma para tratamento de tumor neuroendócrino pancreático bem diferenciado avançado, irressecável ou metastático.



Fonte: Diretriz de tratamento da SBOC para tumores neuroendócrinos bem diferenciados pancreáticos.⁴

Na Diretriz de tumores neuroendócrinos do trato gastrointestinal bem diferenciados, destaca-se que no estudo CABINET o cabozantinibe demonstrou benefício em pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos e extrapancreáticos, incluindo tumores gastrointestinais.^{5,22} O cabozantinibe foi posicionado no fluxo de tratamento para pacientes previamente tratados, conforme apresentado na Figura 8.

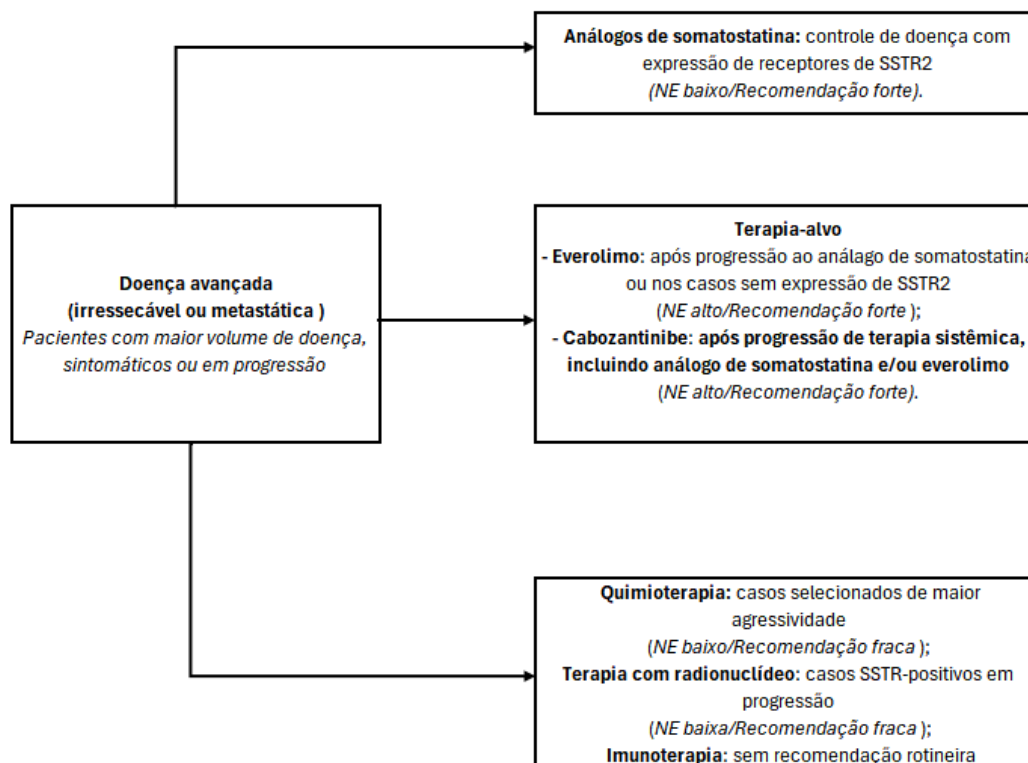
Figura 8: Fluxograma para tratamento de tumor neuroendócrino gastrointestinal bem diferenciado avançado, irressecável ou metastático.



Fonte: Diretriz de tratamento da SBOC para tumores neuroendócrinos bem diferenciados gastrointestinais.⁵

De acordo com a Diretriz de tumores neuroendócrinos pulmonares, os inibidores de tirosina quinase do VEGF podem ser utilizados em pacientes previamente tratados com terapias sistêmicas, incluindo análogos da somatostatina e/ou everolimo.³ O cabozantinibe demonstrou benefícios em SLP em tumores neuroendócrinos extrapancreáticos no estudo CABINET, incluindo subgrupo pulmão.^{3,22} Neste cenário, o cabozantinibe foi recomendado como uma opção terapêutica em linhas subsequentes de tratamento para tumores neuroendócrinos pulmonares bem diferenciados, metastáticos ou irressecáveis.³ A fg exemplifica graficamente as alternativas terapêuticas apresentadas pela Diretriz de tumores neuroendócrinos pulmonares da SBOC.

Figura 9: Representação gráfica das alternativas terapêuticas apresentadas pela Diretriz de tumores neuroendócrinos pulmonares da SBOC



Fonte: elaboração própria, com base na Diretriz de tumores neuroendócrinos da SBOC.³

Com base nas três diretrizes para tumores neuroendócrinos bem diferenciados, o tratamento com cabozantinibe configura-se como uma alternativa a pacientes previamente tratados. A tecnologia supre a atual necessidade não atendida de pacientes que progridem após dois ou mais tratamentos e permanecem sem opções para o manejo da doença. Além disso, o cabozantinibe é reconhecido como uma opção eficaz e segura, com alto nível de evidência e recomendação forte para esse cenário clínico.

3.5.2. Índice de Priorização e Direcionamento para Incorporação de Medicamentos no SUS e Saúde Suplementar

Recentemente, a SBOC desenvolveu o Índice de Priorização e Direcionamento para Incorporação de Medicamentos no SUS e Saúde Suplementar, com o objetivo de qualificar e facilitar o processo de incorporação de medicamentos, promovendo um acesso mais equitativo e eficiente aos pacientes com câncer. Os critérios de definição do índice de priorização envolvem: benefício clínico; lista da OMS; necessidades não atendidas; parâmetros de custo-efetividade; e impacto orçamentário. Com base nesses critérios de priorização de medicamentos, o cabozantinibe apresenta benefício clínico de acordo com a escala ESMO e a força de recomendação das Diretrizes da SBOC, contabilizando três pontos. A tecnologia supre uma importante necessidade não atendida, visto que as opções terapêuticas para pacientes que

falharam em duas ou mais linhas de tratamento são limitadas ou inexistentes no cenário de tumores neuroendócrinos bem diferenciados, avançados, irresssecáveis e metastáticos, somando três pontos. Adicionalmente, foi considerado um ponto no critério de parâmetros de custo-efetividade, totalizando sete pontos.⁵⁵ Assim, o cabozantinibe seria classificado como nível 2 no Índice de Priorização e Direcionamento da SBOC para incorporação de medicamentos.

3.6. Carga da doença e necessidades não atendidas

Os tumores neuroendócrinos bem diferenciados representam um grupo de neoplasias malignas que, embora possam surgir em diferentes órgãos, compartilham características comuns, com origem em células neuroendócrinas que encontram-se dispersas em diferentes no organismo.²³ Apesar da baixa incidência, os tumores neuroendócrinos representam um desafio clínico significativo devido à sua evolução insidiosa, ao impacto expressivo na qualidade de vida dos pacientes e às limitações do manejo terapêutico atual, especialmente nos estágios avançados da doença, após progressão ou intolerância a linhas terapêuticas prévias.

Os tumores neuroendócrinos geralmente possuem curso clínico indolente e sintomas inespecíficos tanto em suas fases iniciais quanto em fases mais avançadas, o que está associado a um atraso significativo no diagnóstico. É comum que o diagnóstico ocorra apenas quando a doença já se encontra em estágio avançado ou metastático, comprometendo o prognóstico e limitando as opções terapêuticas.⁴⁶ Nesses casos, a progressão tumoral pode levar a sintomas debilitantes, com piora progressiva da qualidade de vida e complicações clínicas que exigem intervenções médicas frequentes, incluindo hospitalizações e procedimentos invasivos.^{41,56} Além disso, os tratamentos atualmente utilizados nos casos avançados estão associados a toxicidades relevantes, aumentando o impacto na qualidade de vida dos pacientes.⁵⁶

Dados de estudo de mundo real conduzido em coorte norte-americana com mais de 2.300 pacientes com tumores neuroendócrinos revelaram escores inferiores de qualidade de vida relacionada à saúde, quando comparados ao escore de referência da população geral.⁵⁷ Os domínios funcionais, desempenho em atividades de vida diária e desempenho global exibiram os piores resultados, notavelmente piores entre pacientes com tumores neuroendócrinos pulmonares. Os principais sintomas implicados na percepção de piora da qualidade de vida incluem fadiga, náuseas e vômitos, dor, dispneia e distúrbios do sono. Ademais, revisão identificou que pacientes com tumores neuroendócrinos também apresentam piores escores relacionados à ansiedade e depressão.⁵⁸ Observa-se que o comprometimento da qualidade de vida nessa população decorre tanto da carga sintomática da doença quanto dos efeitos adversos dos tratamentos.

O tratamento dos tumores neuroendócrinos localmente avançados ou metastáticos é multifacetado e envolve diversas abordagens terapêuticas, incluindo SSA, terapias alvo, terapia com radionuclídeos e quimioterapia citotóxica. Os análogos da somatostatina, como octreotida e lanreotida, têm papel fundamental no controle dos casos sintomáticos e na estabilização da doença.⁵⁹⁻⁶¹ As terapias alvo já aprovadas, como o everolimo e o sunitinibe, demonstraram benefício clínico em estudos randomizados, porém estão associadas a toxicidades relevantes, incluindo estomatite, pneumonite, hiperglicemia (no caso do everolimo), e hipertensão, diarreia e síndrome mão-pé (no caso do sunitinibe), que frequentemente limitam sua continuidade. Além da eficácia limitada, tratamentos como everolimo e sunitinibe estão indicados apenas para subgrupos específicos de tumores neuroendócrinos.^{43,47} Na saúde suplementar, sunitinibe está indicado para tumores neuroendócrinos pancreáticos, enquanto everolimo está indicado para tumores neuroendócrinos localizados no pulmão, estômago, intestino e pâncreas.⁶² Já as quimioterapias citotóxicas apresentam baixa eficácia (considerando o lento crescimento tumoral) e tolerabilidade, levando a sua rápida descontinuação, além de serem tratamentos *off-label*.

Assim, embora haja opções de tratamento disponíveis, muitos pacientes progridem a elas ou precisam descontinuar o tratamento por motivos de segurança. Dados do estudo de Kulke e colaboradores (2019), uma análise de mundo real com tumores neuroendócrinos gastrointestinais, indicam que cerca de 57% dos pacientes progrediram para segunda linha de tratamento, e cerca de 25% e 15% dos pacientes apresentaram nova progressão de doença, demandando tratamento de terceira e quarta linhas, respectivamente.⁶³ Dados brasileiros atualizados a partir da publicação de Pujatti e colaboradores (2024) indicam que cerca de 33% dos pacientes com tumores neuroendócrinos apresentam progressão após primeira linha terapêutica.^{24,43,47} Além disso, há importante limitação na qualidade da evidência que fundamenta os tratamentos atualmente disponíveis, muitos dos quais foram aprovados com base em estudos pequenos, de fase inicial, e com delineamentos abertos ou sem comparador ativo.

Nesse contexto, cabozantinibe surge como uma opção terapêutica promissora para pacientes com tumores neuroendócrinos localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados. A eficácia e a segurança do cabozantinibe foram avaliadas no estudo CABINET, um ensaio clínico randomizado de fase III conduzido de forma independente por uma rede de centros de pesquisa clínica oncológica da *Alliance for Clinical Trials in Oncology* e patrocinado pelo *National Cancer Institute* dos Estados Unidos da América.²² O estudo incluiu um número importante de pacientes (203 pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos e 95

pacientes tumores neuroendócrinos pancreáticos), considerando a raridade da condição, com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com SSA e outras terapias sistêmicas, como everolimo e sunitinibe, e comparou cabozantinibe com placebo. O tratamento com cabozantinibe resultou em benefício clínico significativo, com melhora expressiva da SLP, reduzindo em mais de 60% o risco de progressão ou morte, além de promover redução das lesões tumorais em 67% e 80% em pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos e pancreáticos, respectivamente. Os eventos adversos observados foram consistentes com o perfil já conhecido do medicamento e considerados manejáveis dentro da prática clínica oncológica.

Os resultados do CABINET levaram à aprovação do cabozantinibe pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em março de 2025, para pacientes com tumores neuroendócrinos avançados ou metastáticos previamente tratados, independentemente do local de origem, grau do tumor ou *status* funcional do tumor.⁶⁴ Em julho de 2025, o medicamento também foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), para o tratamento de pacientes adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados.²⁹ Essas aprovações demonstram o reconhecimento pelas autoridades de saúde da eficácia e segurança de cabozantinibe.

A presente solicitação de incorporação do cabozantinibe se concentra na população com maior necessidade clínica não atendida: pacientes com tumores neuroendócrinos localmente avançados ou metastáticos que já foram submetidos a duas ou mais terapias prévias, um grupo particularmente vulnerável, com prognóstico reservado frente à disponibilidade limitada de alternativas terapêuticas. Embora represente uma restrição frente à bula aprovada pela Anvisa, a proposta de limitar a incorporação do cabozantinibe a essa população reflete uma estratégia baseada na busca de um equilíbrio mais adequado entre a sustentabilidade do sistema de saúde suplementar e a resolução de demandas prioritárias em oncologia.

Assim, a incorporação do cabozantinibe no rol de coberturas da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) configura-se como uma medida necessária para suprir uma lacuna terapêutica relevante. Ao oferecer um tratamento com benefício clínico comprovado, toxicidade gerenciável e via oral de administração, o cabozantinibe tem o potencial de alterar o curso da doença, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e contribuir para a racionalização dos recursos assistenciais, ao reduzir complicações clínicas e hospitalizações associadas à progressão tumoral em pacientes com importantes necessidades não atendidas.

4. DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO E FLUXOGRAMA TERAPÊUTICO

Atualização em relação a submissão anterior:

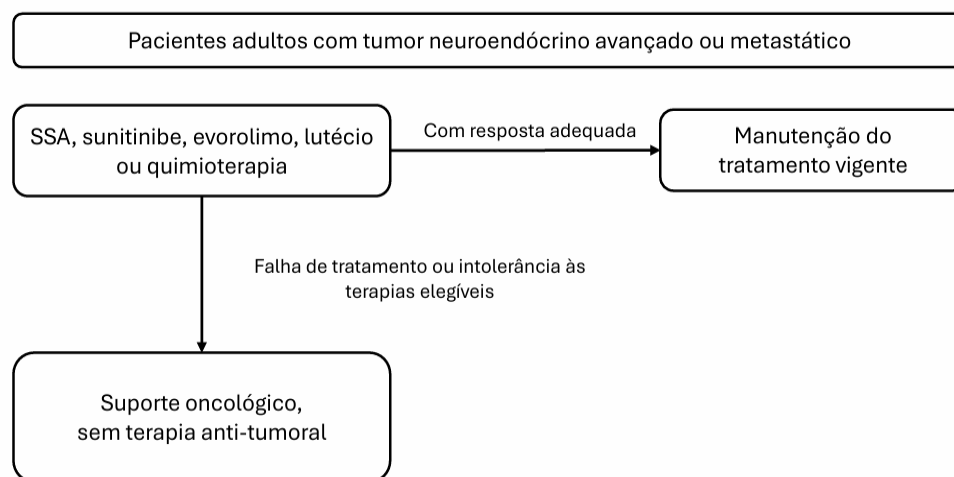
- Proposta de um fluxograma de tratamento, com descrição detalhada das linhas terapêuticas e da inserção do cabozantinibe no esquema proposto.

No sistema de saúde suplementar do Brasil, o tratamento com antineoplásicos orais está previsto na Diretriz de Utilização (DUT) nº 64 (Terapia Antineoplásica Oral para o Tratamento do Câncer). A proposta de inclusão de cabozantinibe nesta DUT é de acordo com a seguinte indicação de uso: *Pacientes adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.*

Apesar de não haver um fluxograma formal para o tratamento de tumores neuroendócrinos na saúde suplementar, apresentamos, a seguir, dois fluxogramas baseados em diretrizes nacionais e internacionais: o fluxograma terapêutico atual (Figura 10) e o fluxograma da incorporação proposta (Figura 11), ambos adequados às terapias cobertas atualmente pelos planos de saúde.

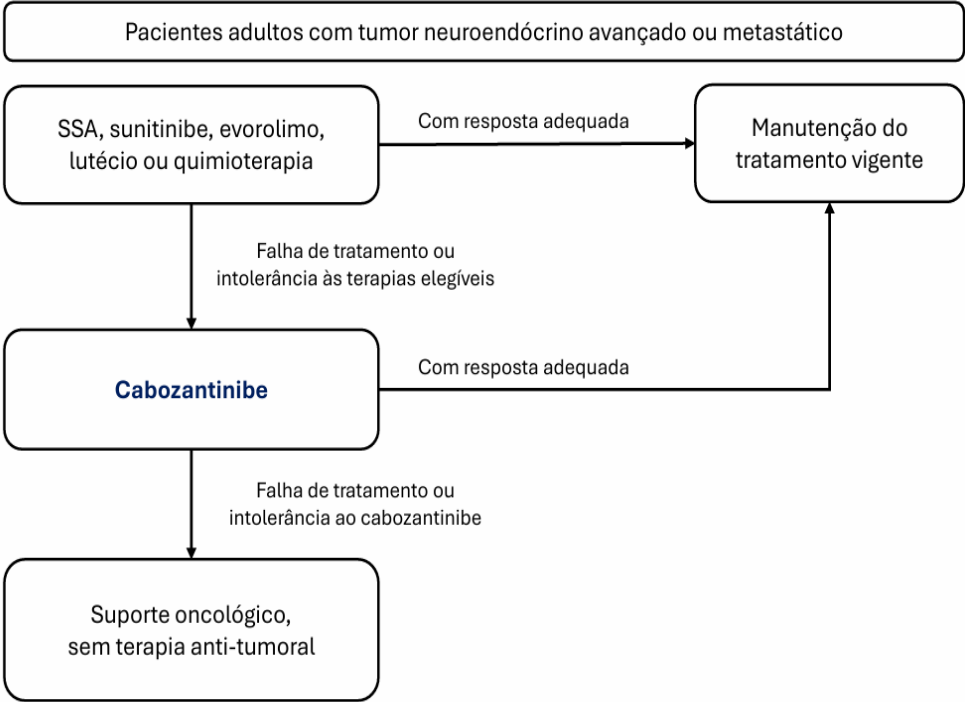
O fluxograma prevê o uso sequencial de duas ou mais terapias antes da indicação do cabozantinibe. As opções disponíveis incluem SSA, sunitinibe, everolimo, 177 lutécio e quimioterapia, distribuídas em primeira e segunda linha conforme as particularidades clínicas de cada tumor. A seleção terapêutica considera aspectos como localização, grau histológico e velocidade de progressão. Ao longo do fluxograma, prevê-se que linhas subsequentes de tratamento utilizam as terapias disponíveis não empregadas previamente.

Figura 10: Fluxo terapêutico atual.



SSA: análogo de somatostatina (octreotida e lanreotina).
Fonte: elaboração própria.

Figura 11: Fluxo terapêutico considerando a incorporação de cabozantinibe.



SSA: análogo de somatostatina (octreotida e lanreotina).
Fonte: elaboração própria.

5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

5.1. Ficha técnica

As informações aqui descritas estão de acordo com a versão atualizada da bula do profissional do cabozantinibe, disponível no site da Anvisa.²⁹

Princípio ativo: levomalato de cabozantinibe.

Nome comercial: CABOMETYX®.

Número de registro Anvisa: 169770004.

Validade do registro: 10/2033.

Apresentação: Comprimidos revestidos nas concentrações de 20 mg, 40 mg e 60 mg. Embalagem com 30 comprimidos revestidos.

- CABOMETYX® 20 mg: cada comprimido revestido contém 25,34 mg de levomalato de cabozantinibe equivalente a 20 mg de cabozantinibe;
- CABOMETYX® 40 mg: cada comprimido revestido contém 50,69 mg de levomalato de cabozantinibe equivalente a 40 mg de cabozantinibe;
- CABOMETYX® 60 mg: cada comprimido revestido contém 76,03 mg de levomalato de cabozantinibe equivalente a 60 mg de cabozantinibe.

Detentor do registro: Beaufour Ipsen Farmacêutica LTDA.

Fabricante: Patheon Inc.

Indicação aprovada na Anvisa para tumores neuroendócrinos: O CABOMETYX® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNET) ou tumores neuroendócrinos extrapancreáticos (epNET) bem diferenciados/não ressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados.

Posologia e forma de administração: Dose única de 60 mg de CABOMETYX® ao dia. Uso oral exclusivo. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, com jejum de, ao menos, 2 horas antes e 1 hora após. O tratamento deve continuar até que o paciente não esteja mais se beneficiando clinicamente da terapia ou até ocorrer uma toxicidade inaceitável. O manejo de suspeitas de reações adversas a medicamentos pode exigir interrupção temporária e/ou redução de dose da terapia. As interrupções da dose são recomendadas para o tratamento de toxicidades de grau 3 ou maiores de CTCAE (critérios de terminologia comuns do *National Cancer Institute* para eventos adversos) ou toxicidades intoleráveis de grau 2. As reduções de dose são recomendadas para eventos que, se persistentes, possam tornar-se sérios ou intoleráveis. Quando a redução da

dose é necessária, recomenda-se reduzir para 40 mg por dia e, em seguida, para 20 mg por dia. Se um paciente não tomar uma dose, a dose perdida não deve ser tomada caso esteja a menos de 12 horas antes da próxima dose.

Contraindicações: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer componente da formulação.

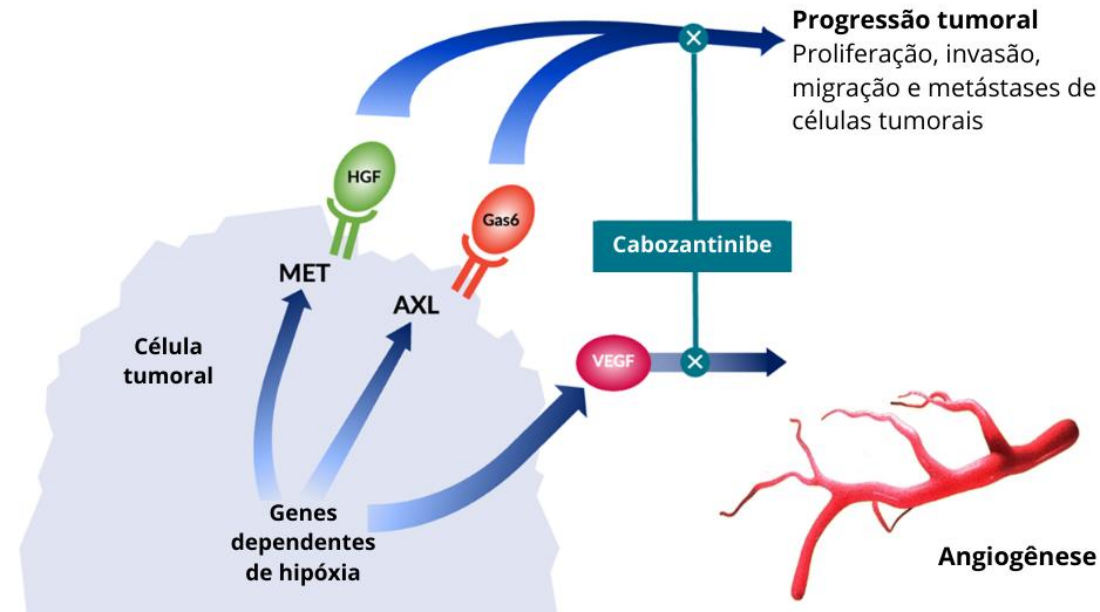
Eventos adversos: Os eventos adversos de início precoce incluem hipocalcemia, hipocalemia, trombocitopenia, hipertensão arterial, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, proteinúria e eventos gastrintestinais (dor abdominal, inflamação da mucosa, constipação, diarreia, vômitos). Outros eventos adversos associados incluem perfurações gastrointestinais e fístulas gastrointestinais e não gastrointestinais; eventos tromboembólicos; hemorragia; aneurismas e dissecação de artéria; complicação de feridas; síndrome de encefalopatia reversível posterior; hipotireoidismo; alterações hepáticas (elevação de transaminases, encefalopatia hepática); alteração de condução cardíaca (prolongamento do intervalo QT); e outros distúrbios hidroeletrólíticos (hipomagnesemia e hiponatremia).

5.2. Mecanismo de ação

O cabozantinibe é uma pequena molécula, inibidor de múltiplos receptores de tirosina-quinase, incluindo os receptores do fator de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth fator*, VEGF), receptores da família TAM (Tyro3, Axl, Mer) e fator de crescimento de hepatócitos (*hepatocyte growth fator*, HGF), frequentemente superexpressos em células tumorais.⁶⁵ Os receptores de tirosina-quinase são responsáveis por promover crescimento tumoral, angiogênese, resistência às terapias oncológicas e progressão metastática.

Na terapia com cabozantinibe, os sinais indutores e compensatórios de estímulo ao crescimento e à disseminação tumoral são inibidos, controlando o crescimento tumoral (Figura 12). Sua ação sobre diferentes receptores é determinante para superação de resistência a outros tratamentos antiangiogênicos, como com o sunitinibe, aprovado para tumores neuroendócrinos pancreáticos.⁴⁹ O efeito antitumoral de cabozantinibe está consolidado para o tratamento de tumores neuroendócrinos, carcinoma de células renais, carcinoma hepatocelular e carcinoma diferenciado de tireoide, e segue em investigação em casos de câncer de próstata e pulmão não pequenas células, dentre outros.^{29,66}

Figura 12: Representação esquemática do mecanismo de ação do cabozantinibe.



Fonte: adaptada de Yu et al., 2016.⁶⁵

5.3. Preço da tecnologia

Na presente submissão, propõe-se um novo o preço de Cabometyx[®](cabozantinibe), o qual representa um desconto de 7,5% para a apresentação de 60mg e de 1,5% para a apresentação de 40mg frente ao Preço Fábrica com alíquota de ICMS de 18% de acordo com a CMED. A Tabela 3 apresenta o atual Preço Fábrica com alíquota de ICMS de 18% para as diferentes apresentações disponíveis de Cabometyx[®](cabozantinibe), conforme a CMED, e o preço proposto para a presente solicitação. Digno de nota, o desconto será aplicável à todas as indicações de cabozantonibe no Rol da ANS.

Tabela 3: Preço de Cabometyx[®](cabozantinibe).

Apresentação	Preço Fábrica com alíquota de ICMS de 18% ^a	Preço proposto
20 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30	R\$ 22.368,24	R\$ 22.368,24
40 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30	R\$ 44.736,49	R\$ 44.065,44
60 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30	R\$ 47.624,13	R\$ 44.065,44

^a De acordo com CMED publicada em 09 de maio de 2026.
ICMS: Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços.
Fonte: elaboração própria.

6. EVIDÊNCIA SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA

Atualização em relação a submissão anterior:

- A revisão sistemática foi atualizada, resultando na inclusão de novas evidências do estudo CABINET.
- Identificou-se que o tratamento com cabozantinibe melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão, comparado ao placebo, em pacientes com tumores neuroendócrinos localizados no pulmão e timo. Reforçando a sua eficácia independentemente da região tumoral.

A evidência sobre eficácia e segurança do uso de cabozantinibe para tratamento de adultos com tumores neuroendócrinos foi identificada com a realização de uma revisão sistemática, visando maior abrangência e sensibilidade nos resultados. Nesta seção, serão apresentados os métodos e os resultados dessa revisão sistemática.

6.1. Objetivo

O objetivo desta revisão sistemática é avaliar a eficácia e a segurança do cabozantinibe em pacientes adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias.

6.2. Métodos

6.2.1. Pergunta de pesquisa

A pergunta de pesquisa, estruturada no formato PICOT (população, intervenção, comparador, desfecho, tipo de estudo), é apresentada no Quadro 3.

Quadro 3: Questão de pesquisa estruturada no formato PICOT.

Componente	Descrição
P (população)	Adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, localmente avançado ou metastático, previamente tratados com duas ou mais terapias
I (intervenção)	Cabozantinibe, conforme posologia recomendada em bula
C (comparador)	Placebo ou ausência de comparador
O (desfecho)	Os desfechos primários foram: • Eficácia: sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta objetiva • Segurança: eventos adversos graves, descontinuação devido a eventos adversos Outros desfechos de relevância clínica (como duração da resposta, qualidade de vida, eventos adversos, entre outros) apresentados pelos estudos incluídos também foram descritos.

T (tipo de estudo)	Estudos clínicos de intervenção (randomizados ou não, comparados ou não), revisões sistemáticas.
---------------------------	--

Fonte: elaboração própria.

6.2.2. Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos clínicos de intervenção (randomizados ou não, com ou sem comparador) e revisões sistemáticas que avaliaram o uso de cabozantinibe em adultos com tumores neuroendócrinos previamente tratados com duas ou mais terapias. Não foram realizadas restrições relacionadas à data, idioma ou ao tipo de publicação (texto completo ou resumo de congresso).

6.2.3. Fontes de informação e estratégias de busca

Foi realizada busca nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase, Cochrane *Controlled Register of Trials* (CENTRAL) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), em 23 de abril de 2026. Além disso, foi realizada busca na plataforma de registros ClinicalTrials.gov, na mesma data, com o objetivo de identificar estudos em andamento ou estudos concluídos para os quais não foram identificadas publicações por meio de outras fontes de informação. De forma complementar, foram revisados os resumos apresentados no congresso da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) de 2025, considerando a relevância desses eventos no contexto de terapias oncológicas.

As estratégias de busca foram amplas, incluindo apenas termos relacionados à intervenção e à população de interesse. Não foram incluídos filtros para delineamento de estudo ou restrições de data, idioma ou tipo de publicação. As estratégias de busca completas, para cada fonte de informação, são apresentadas no Quadro 4.

Quadro 4: Estratégias de buscas.

Base de dados	Estratégia
PubMed	#1: cabozantinib [Supplementary Concept] OR cabozantinib OR "XL 184" OR "XL-184" OR "XL184" OR "BMS 907351" OR "BMS 907351" OR "BMS907351" OR "Cabometyx" #2: Neuroendocrine Tumor [MeSH] OR "Neuroendocrine Tumor" #3: #1 AND #2
Embase	#1: 'cabozantinib'/exp OR 'cabozantinib' OR 'xl 184' OR 'xl184' OR 'bms 907351' OR 'bms907351' OR 'cabometyx' #2: 'neuroendocrine tumor'/exp OR 'neuroendocrine tumor' #3: #1 AND #2
Cochrane CENTRAL	#1: cabozantinib [Supplementary Concept] OR cabozantinib OR "XL 184" OR "XL-184" OR "XL184" OR "BMS 907351" OR "BMS907351" OR "Cabometyx" #2: Neuroendocrine Tumor [MeSH] OR "Neuroendocrine Tumor"

	#3: #1 AND #2
LILACS	cabozantinib OR Cabometyx

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

Fonte: elaboração própria.

6.2.4. Seleção dos estudos

Após a remoção de duplicatas, realizada com auxílio do software EndNote versão 20, as referências identificadas foram inicialmente avaliadas por meio da leitura de títulos e resumos usando o gerenciador de referências Rayyan. Em seguida, os artigos potencialmente elegíveis foram avaliados por meio da análise de texto completo, utilizando tabela de MS Excel desenvolvida para a presente revisão para registro das decisões. O processo de seleção foi realizado por dois revisores independentes, com discrepâncias resolvidas por consenso ou terceiro revisor.

6.2.5. Extração e análise de dados

Os estudos incluídos foram descritos narrativamente de forma detalhada, e os principais dados de interesse foram sumarizados em quadros e tabelas. As informações foram descritas por um revisor e conferidas por um segundo revisor independente.

6.2.6. Avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica

A avaliação do risco de viés ou da qualidade dos estudos incluídos foi realizada utilizando a ferramenta apropriada para cada delineamento. Ensaios clínicos randomizados foram avaliados com a ferramenta de risco de viés *Risk of Bias 2 (RoB 2)*.⁶⁷ Ensaios clínicos de braço único foram avaliados com a ferramenta *Joanna Briggs Institut checklist for case series*.⁶⁸ Esta avaliação foi realizada por dois revisores independentes, com discrepâncias resolvidas por consenso ou terceiro revisor.

6.2.7. Avaliação da qualidade da evidência

A avaliação da qualidade da evidência foi realizada através da metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*),⁶⁹ considerando os desfechos primários da revisão sistemática (Quadro 3). Esta avaliação foi realizada por dois revisores independentes, com discrepâncias resolvidas por consenso ou terceiro revisor.

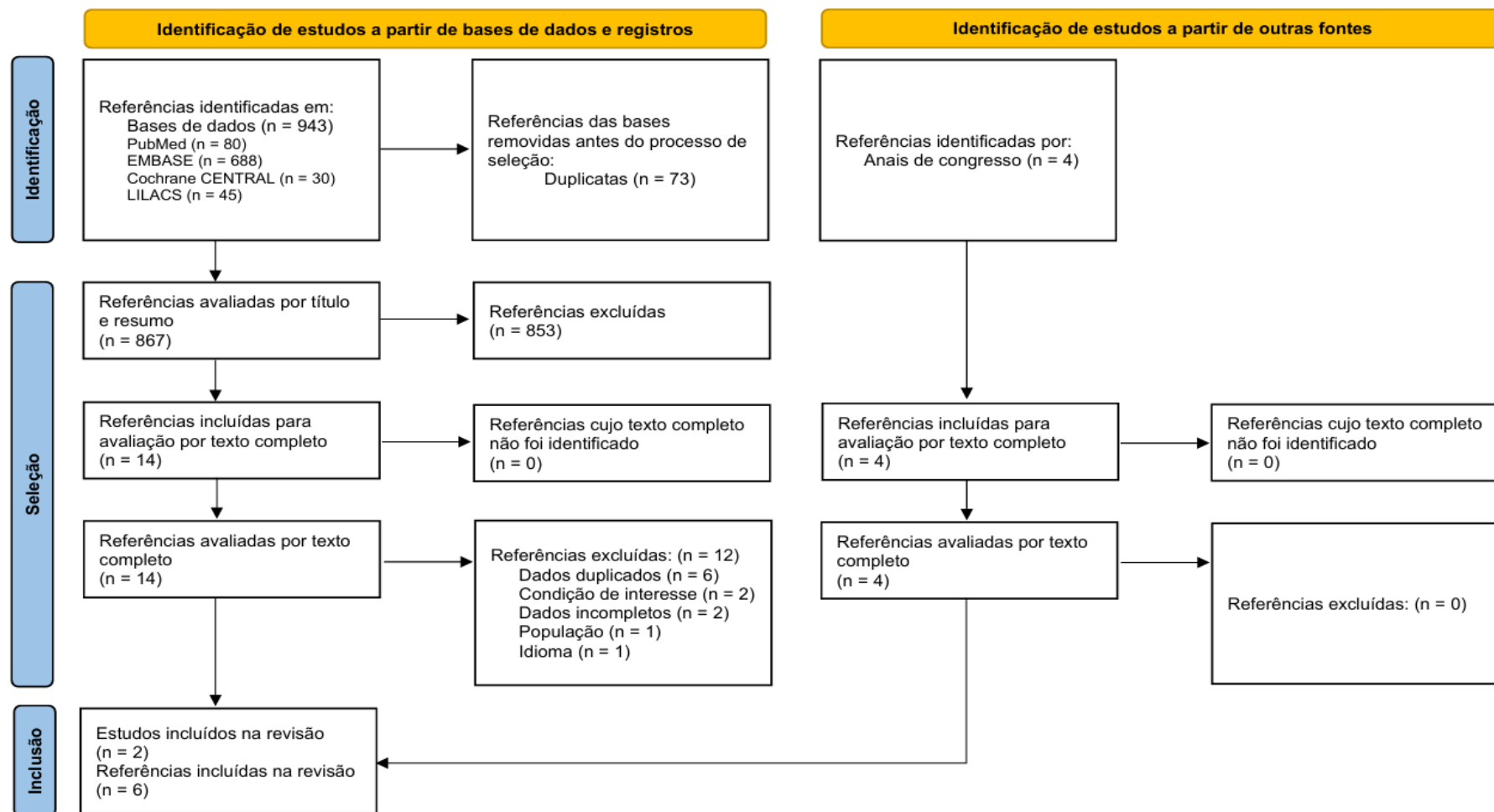
6.3. Resultados

6.3.1. Seleção e inclusão de estudos

A Figura 13 apresenta o fluxo de seleção dos estudos de acordo com o recomendado pelo *Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses (PRISMA)*.⁷⁰ Em busca

nas bases foram identificadas 867 referências únicas, das quais 14 foram selecionadas para a avaliação do texto completo e 2 foram incluídas. Além destas, 3 referências foram identificadas a partir da revisão de resumos do congresso ASCO 2025 e 2026 e 1, a partir do congresso ESMO 2025, também incluídas. A lista completa dos artigos excluídos, com o motivo para a exclusão, é apresentada no Apêndice 2.

Figura 13: Fluxograma de inclusão de estudos.



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

Fonte: elaboração própria.

Em busca no portal ClinicalTrials.gov, foram identificados 38 protocolos de estudos, dos quais 3 atenderam aos critérios de inclusão. Os protocolos NCT01466036 e NCT03375320 se referem a estudos já incluídos na revisão sistemática. O protocolo NCT07314164 se refere a estudo observacional prospectivo com pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos ou extra pancreáticos bem diferenciados avançados, com progressão de doença após ao menos uma linha de terapia sistêmica, tratados com cabozantinibe. No momento da busca, o estudo encontrava-se em fase de recrutamento e com previsão de conclusão em 2028.

6.3.2. Caracterização dos estudos incluídos

Foram incluídos dois estudos primários na presente revisão sistemática. Não foram identificadas revisões sistemáticas elegíveis.

O estudo NCT01466036, um ensaio clínico de fase II, braço único, publicado em resumo de congresso (além de dados publicados na plataforma ClinicalTrials):

- Chan e colaboradores (2018) - *Phase II trial of cabozantinib in patients with carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors*.⁷¹

O estudo CABINET (NCT03375320), um ensaio clínico randomizado de fase III, descrito em quatro publicações, sendo um artigo completo, um resumo de congresso apresentando dados para o desfecho qualidade de vida, e três resumos de congresso com análise de subgrupo nas populações com tumor gastrointestinal, com tumor de pulmão e timo e tumores com diferente status funcional:

- Chan e colaboradores (2024) - *Phase 3 trial of cabozantinib to treat advanced neuroendocrine tumors*.²²
- Dueck e colaboradores (2025) - *Health-related quality of life (HRQOL) in the phase 3 trial of cabozantinib vs placebo for advanced neuroendocrine tumors (NET) after progression on prior therapy (CABINET, Alliance A021602)*.⁷²
- Strosberg e colaboradores (2025) - *Efficacy and safety of cabozantinib for advanced gastrointestinal (GI) neuroendocrine tumors (NET) after progression on prior therapy: Subgroup analysis of the phase 3 CABINET trial (Alliance A021602)*.⁷³
- Trikalinos e colaboradores (2026) - *Efficacy and safety of cabozantinib (CABO) in advanced neuroendocrine tumors (NET) according to hormone functional status: Subgroup analysis of phase 3 CABINET trial (Alliance A021602)*.²
- Wolin e colaboradores (2025) - *Efficacy and safety of cabozantinib (CABO) for advanced lung and thymic neuroendocrine tumors (NET) after progression on prior therapy: Subgroup analysis of phase III CABINET Trial (Alliance A021602)*.¹

As principais características dos estudos primários incluídos estão descritas na Tabela 4. As características da população avaliada em cada estudo estão descritas na Tabela 5. Os principais resultados de eficácia e segurança para cada estudo são apresentados na Tabela 6 e no Quadro 5, respectivamente.

Tabela 4: Principais características dos estudos incluídos.

Estudo	Registro	Delineamento	País, período de recrutamento	População	Posologia (intervenção e comparador)
NCT01466036 ^{71,74}		Estudo de intervenção não comparado, fase II	Estados Unidos da América, 2011 a NR	Adultos com tumores neuroendócrinos: Tumores pancreáticos (n = 20) Tumores extrapancreáticos (n = 41)	60 mg via oral, 1x/dia, em ciclos de 28 dias
CABINET ^{22,72,73} NCT03375320		ECR, controlado por placebo, fase III	Estados Unidos da América, 2018 a 2023	Adultos com tumores neuroendócrinos: Tumores pancreáticos (n = 95) Tumores extrapancreáticos (n = 203)	60 mg via oral, 1x/dia, em ciclos de 28 dias Placebo oral 1x/dia

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

Fonte: elaboração própria.

Tabela 5: Principais características da população avaliada nos estudos incluídos.

Estudo Registro ClinicalTrials	População	Idade (anos)	Tempo de tratamento ^a	Localização tumoral (sítio primário)	Uso concomitant e de SSA (%)	Número de terapias sistêmicas prévias	Tratamento sistêmico prévio	
NCT01466036 ^{71,74}	epNET (n = 41)	63 (42 a 77)	8 ciclos (NR)	NR	NR	NR	NR	
	pNET (n = 20)	55 (42 a 79)	12,5 ciclos (NR)	NR	NR	NR	NR	
CABINET ^{22,72,73} (NCT03375320)	pNET (n = 95)	Cabozantinibe (n = 64)	60 (29 a 79)	8,3 meses (0,5 a 39,6)	Pâncreas: 62 (97%) Íleo: 1 (2%) Ceco: 0 (0%) Estômago: 1 (2%)	35 (55)	3 (1 - 9)	Lu-177: 38 (59%) Everolimo: 51 (80%) Sunitinibe: 18 (28%) Temozolamida ± capecitabina: 43 (67%)
		Placebo (n = 31)	64 (39 a 79)	2,9 meses (0,5 a 11,2)	Pâncreas: 30 (97%) Íleo: 0 (0%) Ceco: 1 (3%) Estômago: 0 (0%)	17 (55)	2 (1 - 7)	Lu-177: 18 (58%) Everolimo: 25 (81%) Sunitinibe: 7 (23%) Temozolamida ± capecitabina: 16 (52%)
	epNET (n = 203)	Cabozantinibe (n = 134)	66 (28 a 86)	5,5 meses (0,2 a 32,4)	Gastrointestinal: 70 (52%) Intestino médio ^b : 59 (44%) Não-intestino médio ^c : 11 (8%) Pulmões: 27 (20%) Timo: 6 (4%) Desconhecido: 22 (16%) Outros ^d : 5 (4%) Pâncreas: 4 (3%)	125 (93)	2 (1 - 6)	Lu-177: 80 (60%) Everolimo: 96 (72%) Temozolamida ± capecitabina: 43 (32%) Cisplatina ou carboplatina + etoposídeo: 11 (8%)
		Placebo (n = 69)	66 (30 a 82)	2,8 meses (0,6 a 21,4)	Gastrointestinal: 46 (67%) Intestino médio ^b : 34 (49%)	64 (93)	2 (1 - 6)	Lu-177: 41 (59%) Everolimo: 44 (64%)

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

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

^a Mediana (intervalo)

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

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

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

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

Fonte: elaboração própria.

6.3.3. Síntese dos resultados dos desfechos avaliados

Os resultados de eficácia e segurança dos estudos estão sintetizados descritivamente nas seções abaixo. Não foi possível realizar metanálises devido à heterogeneidade entre o delineamento dos estudos. Informações detalhadas sobre eficácia também foram sumarizadas na Tabela 6.

6.3.3.1. Sobrevida livre de progressão

No estudo CABINET, pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos tratados com cabozantinibe apresentaram SLP mediana de 13,8 meses (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 9,2 a 18,5) comparado a 4,4 meses (IC95% 3,0 a 5,9) no grupo placebo (*hazard ratio* [HR] 0,23; IC95% 0,12 a 0,42; valor-p < 0,001), representando redução de 77% no risco de progressão ou óbito ao longo do tempo. Já no subgrupo de pacientes com tumores neuroendócrino extrapancreáticos, a SLP mediana foi de 8,4 meses (IC95% 7,6 a 12,7) com cabozantinibe e 3,9 meses (IC95% 3,0 a 5,7) no grupo placebo (HR 0,38; IC95% 0,25 a 0,59; valor-p < 0,001), demonstrando redução de 62% do risco de progressão ou óbito ao longo do tempo.²²

Análises de subgrupo do estudo CABINET reforçaram a eficácia do tratamento com cabozantinibe na sobrevida livre de progressão, demonstrando que o uso de cabozantinibe reduz o risco de progressão ou óbito ao longo do tempo independentemente da região tumoral e status funcional do tumor.^{1,2}

No estudo NCT01466036, pacientes com tumores extrapancreáticos avançados tratados com cabozantinibe apresentaram SLP mediana de 31,4 meses (IC95% 8,5 a não alcançado), enquanto pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos apresentaram SLP mediana de 21,8 meses (IC95% 8,5 a 32).⁷¹

6.3.3.2. Sobrevida global

No estudo CABINET, a SG mediana para pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos foi de 40,0 meses (IC95% 31,1 a não estimado) no grupo cabozantinibe, comparada a 31,1 meses (IC95% 23,4 a não estimado) no grupo placebo (HR 0,95; IC95% 0,45 a 2,00). No subgrupo de pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos, a SG mediana foi de 21,9 meses (IC95% 18,8 a 30,4) no grupo cabozantinibe e 19,7 meses (IC95% 14,2 a 30,0) no grupo placebo (HR 0,86; IC95% 0,56 a 1,31).²²

No estudo NCT01466036, a SG mediana em pacientes tratados com cabozantinibe foi de 36,1 meses (IC95% 20,6 a 65,5) para tumores extrapancreáticos avançados e de 37,3 meses (IC95% 14,5 a 70,7) para tumores neuroendócrinos pancreáticos.⁷¹

6.3.3.3. *Taxa de resposta tumoral*

No estudo CABINET, a taxa de resposta objetiva (pacientes com resposta completa ou parcial) com cabozantinibe foi de 5% (IC95% 2 a 10) e 19% (IC95% 10 a 30) entre pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos e pancreáticos, respectivamente, em comparação com 0% com placebo.²² A taxa de resposta tumoral parcial foi de 19% em pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos tratados com cabozantinibe, comparado a 0% tratados com placebo. Nessa população, a taxa de doença estável foi de 61% no grupo cabozantinibe e de 55% no grupo placebo. Já a taxa de progressão foi de 8% no grupo cabozantinibe e de 39% no grupo placebo. No grupo de pacientes com tumores neuroendócrino extrapancreáticos, a taxa de resposta tumoral parcial foi de 5% em pacientes tratados com cabozantinibe e novamente de 0% em pacientes tratados com placebo. Nessa população, a taxa de doença estável foi de 65% no grupo cabozantinibe e de 54% no grupo placebo. Já a taxa de progressão foi de 11% no grupo cabozantinibe e de 35% no grupo placebo.²²

O estudo NCT01466036 reportou taxa de resposta tumoral parcial de 15% em pacientes tratados com cabozantinibe, tanto para tumores neuroendócrinos extrapancreáticos quanto para tumores neuroendócrinos pancreáticos. A taxa de doença estável foi de 75% entre pacientes com tumores pancreáticos e de 63% entre extrapancreáticos.⁷¹

6.3.3.4. *Eventos adversos grau 3 ou maior*

No estudo CABINET, os eventos adversos grau 3 ou maior mais frequentes entre os pacientes que receberam cabozantinibe e placebo foram, respectivamente, hipertensão (21,5% vs. 5,1%), fadiga (12,3% vs. 6,1%), e diarreia (9,2% vs. 3,1%). Entre os pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos a incidência de eventos adversos grau 3 ou maior relacionadas ao tratamento foi de 65% no grupo cabozantinibe e de 23% no grupo placebo. Nesta coorte, os principais eventos no grupo cabozantinibe incluíram hipertensão (22%), fadiga (11%) e eventos tromboembólicos (11%). Já em pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos, a incidência de eventos adversos grau 3 ou maior foi de 62% no grupo cabozantinibe e de 27% no grupo placebo. Os eventos mais comuns no grupo cabozantinibe desta coorte incluíram hipertensão (21%), fadiga (13%) e diarreia (11%). Ocorreram 9 óbitos de pacientes (7%) com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos tratados com cabozantinibe, em comparação a 4 óbitos de pacientes (6%) tratados com placebo. Quatro eventos do grupo cabozantinibe foram considerados potencialmente relacionados ao tratamento e incluíram hemorragia gástrica (um caso), parada cardiorrespiratória (um caso) e óbitos por causa não especificada (dois casos).²²

No estudo NCT01466036, a incidência de eventos adversos grau 3 ou 4 mais comuns incluíram hipertensão (13%), hipofosfatemia (11%), diarreia (10%), linfopenia (7%), trombocitopenia (5%), fadiga (5%) e elevação de enzimas pancreáticas amilase/lipase (7%).⁷¹

6.3.3.5. Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos

No estudo CABINET, dados detalhados da coorte de segurança, apresentados na figura 1 do material suplementar, indicam que a taxa de descontinuação do tratamento por eventos adversos foi de 23% (44 de 195 pacientes) entre os pacientes que receberam cabozantinibe e de 9% (9 de 98 pacientes) entre os pacientes que receberam placebo. Considerando o sítio de origem tumoral, a taxa de descontinuação por evento adverso em pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos foi de 16% no grupo cabozantinibe (10 de 63 pacientes) e 0% no grupo placebo (0 de 31 pacientes). Já em pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos, a taxa de descontinuação foi de 26% (34 de 132 pacientes) e 13% (9 de 67 pacientes), respectivamente.²²

No estudo NCT01466036, 21% dos pacientes descontinuaram o tratamento com cabozantinibe devido a eventos adversos.⁷¹

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

Estudo Registro ClinicalTrials	População (n)	Sobrevida livre de progressão	Sobrevida global	Taxa de resposta tumoral
NCT01466036 ^{71,74}	epNET (n = 41)	17,6 meses (IC95% 8,3 a 23,8)	36,1 meses (IC95% 20,6 a 65,5)	Resposta parcial C: 15% (IC95% 7 a 28) Doença estável C: 63% (NR)
	pNET (n = 20)	21,1 meses (IC95% 8,6 a 32)	37,3 meses (IC95% 14,5 a 70,7)	Resposta parcial C: 15% (IC95% 5 a 36) Doença estável C: 75% (NR)
CABINET NCT03375320 ^{22,72,73}	pNET (n = 95; Cabozantinibe: n = 64 e Placebo: 31) ^a	Cabozantinibe: 13,8 meses (IC95% 9,2 a 18,5) Placebo: 4,4 meses (IC95% 3,0 a 5,9) HR 0,23 (IC95% 0,12 a 0,42; valor-p < 0,001)	Cabozantinibe: 40,0 meses Placebo: 31,1 meses HR 0,95 (IC95% 0,45 a 2,00)	Resposta parcial C/P: 19% IC95% 10 a 30)/0% (IC95% 0 a 11) Doença estável C/P: 61%/55% Doença progressiva C/P: 8%/39% Não avaliável C/P: 12%/6%
	epNET (n = 203; Cabozantinibe: n = 134 e Placebo: n = 69) ^a	Cabozantinibe: 8,4 meses (IC95% 7,6 a 12,7) Placebo: 3,9 meses (IC95% 3,0 a 5,7) HR 0,38 (IC95% 0,25 a 0,59; valor-p < 0,001)	Cabozantinibe: 21,9 meses (IC95% 18,8 a 30,4) Placebo: 19,7 meses (IC95% 14,2 a 30,0) HR 0,86 (IC95% 0,56 a 1,31)	Resposta parcial C/P: 5% (IC95% 2 a 10)/0% (IC95% 0 a 5) Doença estável C/P: 65%/54% Doença progressiva C/P: 11%/35% Não avaliável C/P: 19%/12%

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

^a Dados reportados na publicação de Chan et al., (2024).²²

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

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

Fonte: elaboração própria.

6.3.4. Avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés do estudo CABINET foi realizada de acordo com a ferramenta RoB 2, considerando os desfechos primários dessa revisão sistemática. Para todos os desfechos, todos os domínios foram avaliados como baixo risco de viés. A avaliação está apresentada na Figura 14. As justificativas para as avaliações são apresentadas detalhadamente no Apêndice 3.

Destacamos que no estudo CABINET, os pacientes permaneceram sob monitorização dos pesquisadores conforme protocolo mesmo após a descontinuação da intervenção, e eventos críticos como progressão de doença e óbito foram adequadamente registrados e reportados. A descontinuação do tratamento difere metodologicamente de perda de seguimento ou dados faltantes, o que intercorre em viés de atrito. Portanto, os desfechos avaliados não foram penalizados por dados faltantes, uma vez que mesmo os pacientes que descontinuaram, seguiram com acompanhamento.

Ademais, o viés de performance e viés de detecção não foram identificados nos desfechos avaliados, pois o cegamento do estudo foi mantido até seu término precoce, a qual foi motivada pela evidência de benefício expressivo em análise interina e, portanto, durante toda sua condução. Uma vez que os desfechos foram avaliados concomitantemente ao longo do período do estudo, a manutenção do cegamento necessariamente se estende a todos os desfechos, afastando assim qualquer viés de performance ou detecção.

Figura 14: Avaliação do risco de viés do estudo CABINET, a partir da ferramenta RoB 2.

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

Círculos verdes representam baixo risco de viés.

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

Fonte: elaboração própria.

A avaliação do risco de viés do estudo NCT01466036 foi realizada de acordo com a ferramenta *Joanna Briggs Institute checklist for case series*, por se tratar de estudo clínico de braço único, sem grupo controle. A avaliação está apresentada no Quadro 5. As questões originais foram traduzidas para o português. As justificativas para as avaliações são apresentadas detalhadamente no Apêndice 3. O estudo não apresentou detalhamento em relação ao processo

de inclusão dos participantes, tampouco às informações sociodemográficas dos locais de recrutamento. Considerando que foi publicado sob a forma de resumo de congresso – e, portanto, sujeito a limitações editoriais –, é compreensível que o relato seja, em certos aspectos, insuficiente. Respeitando o propósito do instrumento de avaliação de risco de viés e validade interna (qualidade metodológica), o estudo não foi penalizado por não contemplar essas informações.

Quadro 5: Avaliação da qualidade metodológica do estudo NCT01466036, a partir da ferramenta Joanna Briggs Institute checklist for case series.

Questão	NCT01466036
1. Havia critérios claros para determinar a inclusão dos participantes na série de casos?	Sim
2. A condição de interesse foi mensurada de forma padronizada e confiável em todos os participantes incluídos na série de casos?	Sim
3. Métodos validados para identificação da condição de interesse foram utilizados em todos os participantes incluídos na série de casos?	Sim
4. A série de casos realizou a inclusão dos participantes de forma consecutiva?	Incerto ^a
5. A série de casos realizou inclusão completa de todos os participantes?	Incerto ^a
6. As características demográficas dos participantes incluídos no estudo foram reportadas de forma clara?	Sim
7. As informações clínicas dos participantes foram reportadas de forma clara?	Sim
8. Os desfechos e resultados de seguimento dos casos foram reportados de forma clara?	Sim
9. As informações demográficas dos locais de recrutamento dos casos foram reportadas de forma clara?	Não ^b
10. A análise estatística empregada está apropriada?	Sim

^a Não foram identificados registros que detalhem o processo de inclusão de pacientes no estudo.

^b O estudo NCT01466036 foi realizado em dois centros localizados nos Estados Unidos da América, conforme seu registro no *Clinical Trials*. Os autores, entretanto, não forneceram informações sociodemográficas específicas desses locais na publicação. Todavia, este fator está relacionado a problemas de relato, validade externa e aplicabilidade dos dados, e não risco de viés.

Fonte: elaboração própria.

6.3.5. Avaliação da certeza da evidência

A avaliação da certeza da evidência foi realizada de acordo com a metodologia GRADE, e está apresentada na Tabela 7. Foi avaliada a certeza da evidência da comparação cabozantinibe e placebo para os desfechos primários da presente revisão sistemática. Foi considerada para a avaliação a mensuração dos desfechos a partir dos do estudo CABINET, visto tratar-se do estudo pivotal que permite a comparação direta entre o efeito da intervenção em relação ao comparador de interesse.

Para todos os desfechos avaliados, não houve penalização por risco de viés, visto que o estudo incluído nas análises apresentou metodologia robusta e baixo risco de viés; não houve penalização por inconsistência, por se tratar de estudo único; não houve penalização por evidência indireta, visto que os componentes da questão PICO de interesse (considerando o

contexto da presente avaliação de incorporação) foram aqueles avaliados pelos estudos incluídos; e não foi observado risco de viés de publicação. Para o desfecho SG, houve penalização por imprecisão muito grave, considerando o amplo intervalo de confiança, o que não ocorreu nos demais desfechos. Digno de nota, na avaliação de imprecisão do desfecho de SLP considerou-se que ambas as extremidades do intervalo de confiança são indicativas de um tamanho de efeito clinicamente significativo e altamente relevante para profissionais e pacientes oncológicos (tumores neuroendócrinos pancreáticos: variação da redução de 58% a 88% no risco de óbito ou progressão da doença; tumores neuroendócrinos extrapancreáticos: 41% a 75% no risco de óbito ou progressão da doença). Ainda, entende-se que o tamanho amostral do estudo demonstrou ser suficiente para conferir poder estatístico necessário à detecção da diferença de mediana de SLP entre os dois tratamentos. Assim, a certeza da evidência foi classificada como alta para todos os desfechos, exceto pelo desfecho de SG, classificada como baixa.

Os resultados do estudo NCT01466036, de braço único, reforçam os achados do ensaio clínico randomizado CABINET, indicando benefício da terapia com cabozantinibe e favorável perfil de tolerabilidade e segurança.

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

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

293 (1 ECR)	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	não detectado	⊕⊕⊕ ⊕ ALTA	pNET (n = 94): A incidência foi reportada em 65% dos pacientes no grupo cabozantinibe e em 23%, no grupo placebo. epNET (n = 199): A incidência foi reportada em 62% dos pacientes no grupo cabozantinibe e em 27%, no grupo placebo.
Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos							
293 (1 ECR)	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	não detectado	⊕⊕⊕ ⊕ ALTA	pNET (n = 94): A incidência de eventos adversos levando à descontinuação do estudo foi reportada em 16% dos pacientes no grupo cabozantinibe e em 0%, no grupo placebo. epNET (n = 199): A incidência de eventos adversos levando à descontinuação do estudo foi reportada em 26% dos pacientes no grupo cabozantinibe e em 13%, no grupo placebo.

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

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

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

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

Fonte: elaboração própria.

6.3.6. Descrição detalhada dos estudos incluídos

Nesta seção estão descritos em maiores detalhes os dois estudos primários incluídos na revisão sistemática. A descrição foi realizada a partir das quatro publicações incluídos no presente documento e de informações contidas no registro do ClinicalTrials.

6.3.6.1. Estudo CABINET

a) Delineamento

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de fase III, realizado em 62 centros nos Estados Unidos da América, registrado sob o identificador NCT03375320. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia de cabozantinibe em pacientes com tumores neuroendócrinos previamente tratados.²² Esse estudo foi financiado pelo *National Cancer Institute*, entre outras organizações, e não contou com apoio financeiro do fabricante da molécula. Vale destacar que estudos conduzidos por organizações independentes de médicos apresentam vantagem significativa por sua imparcialidade e foco clínico centrado no paciente e em uma necessidade médica não atendida, minimizando potenciais vieses relacionados a interesses comerciais.

b) População

Entre 2018 e 2023, foram incluídos pacientes adultos (18 anos ou mais) com tumores neuroendócrinos bem ou moderadamente diferenciados (graus 1 a 3), localmente avançados ou metastáticos, de origem pancreática e extrapancreática. O status de performance *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) exigido foi de 0 a 2. Era requerido evidência de progressão da doença ou de ocorrência de evento adverso, levando à descontinuação em vigência de, ao menos, uma linha de tratamento aprovada, conforme a localização tumoral. Pacientes poderiam manter-se em uso de SSA, se em dose estável há, ao menos, 2 meses. Foram excluídos pacientes principalmente com relação ao tipo tumoral e terapias oncológicas prévias: pacientes com tumores neuroendócrinos pouco diferenciados, de alto grau, adenocarcinoma ou carcinoma de células caliciformes não foram considerados elegíveis, bem como pacientes com tratamento antineoplásico (terapia alvo, imunoterapia e quimioterapia citotóxica, exceto SSA), radioterapia ou intervenções locorregionais há menos de 28 dias ou que realizaram PRRT há menos de 6 semanas.

c) Intervenção

Os pacientes foram agrupados em 2 coortes definidas pela origem tumoral (tumores pancreáticos e extrapancreáticos). Em cada coorte, os pacientes foram randomizados, em proporção 2:1, para o tratamento com cabozantinibe 60 mg/dia ou placebo, ambos por via oral

(3 comprimidos de 20mg cada). Os comprimidos foram administrados diariamente em ciclos contínuos de 28 dias, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Previu-se a possibilidade de redução de dose diária para 40mg ou ainda 20mg, conforme tolerância. Na ocorrência de progressão de doença, não foi permitido cruzamento entre os grupos de tratamento.

O placebo foi escolhido como comparador pois a eficácia do tratamento para pacientes com tumores neuroendócrinos avançados, que progrediram ao lutécio ou terapias alvo, não foi bem estabelecida. Além disso, os pacientes poderiam ter recebido todas as terapias disponíveis antes da inclusão no ensaio, justificando o uso do placebo.

A randomização para ambas as coortes foi estratificada de acordo com o uso concomitante de SSA. Especificamente na coorte de tumores neuroendócrinos pancreáticos, a randomização foi adicionalmente estratificada conforme tratamento prévio com sunitinibe; e na coorte de tumores neuroendócrinos extrapancreáticos, conforme a localização do tumor primário (gastrointestinal e sítio primário desconhecido vs. extra gastrointestinal, pulmões ou outros sítios). A redução de dose do cabozantinibe para as doses de 40 mg/dia e posteriormente 20 mg/dia foi prevista em protocolo, na ocorrência de eventos adversos especificados. Na ocorrência de progressão da doença confirmada, pacientes do grupo placebo poderiam passar a receber cabozantinibe após suspensão do cegamento.

d) Desfechos

O desfecho primário foi SLP, avaliada radiograficamente segundo critérios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) a cada 12 semanas. Desfechos adicionais de eficácia incluíram taxa de resposta tumoral (também avaliada segundo critério RECIST), SG e qualidade de vida relacionada à saúde, avaliada pelos questionários da *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30) e o *Quality of Life Questionnaire – Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors* (QLQ-GINET21). Além disso, foram avaliados desfechos de segurança, como incidência de eventos adversos e de eventos adversos graves, e taxa de descontinuação devido a eventos adversos.

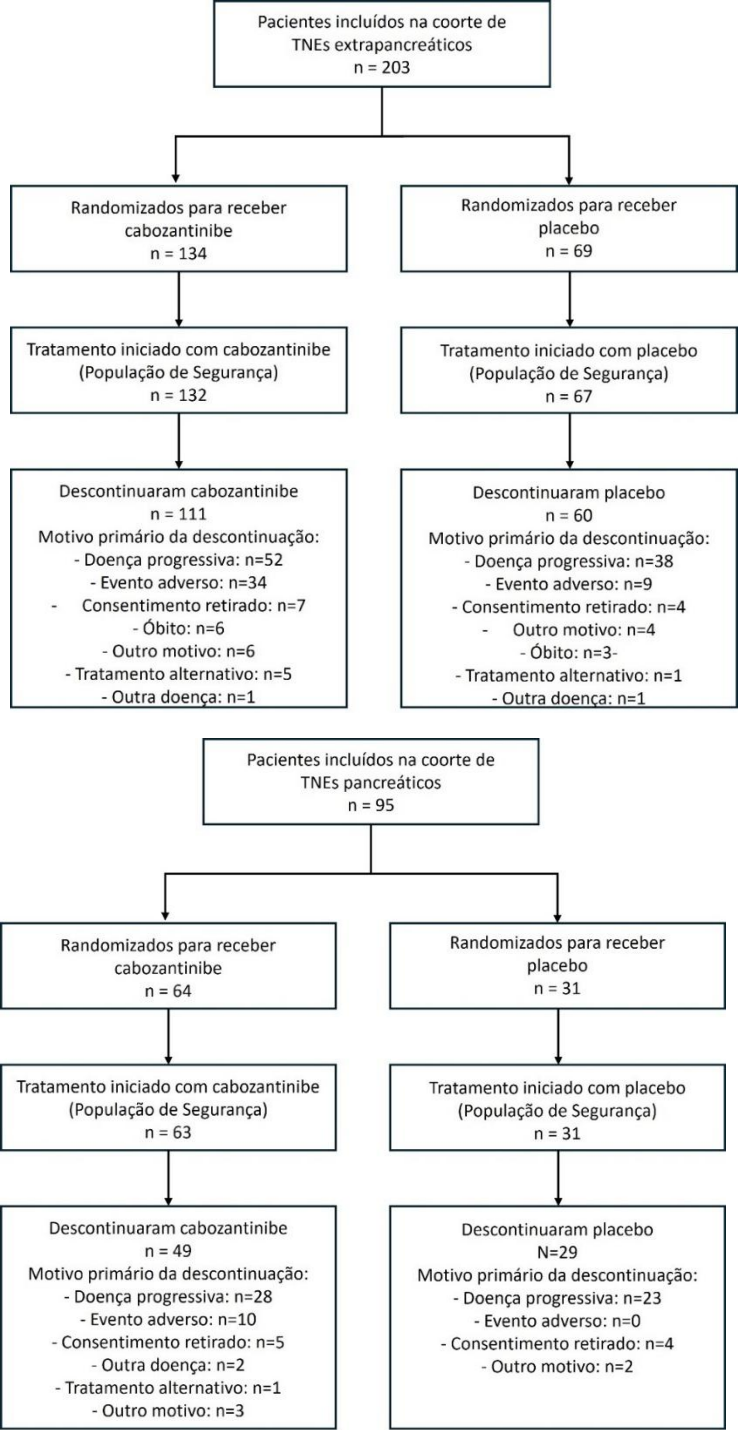
e) Inclusão de pacientes

Foram incluídos 95 pacientes com tumores neuroendócrinos bem ou moderadamente diferenciados, localmente avançados ou metastáticos, de origem pancreática e 203 pacientes, de origem extrapancreática.

Na coorte de tumores neuroendócrinos pancreáticos, 64 pacientes foram randomizados para o grupo cabozantinibe e 31 pacientes, para o grupo placebo (Figura 15). Na coorte de

tumores neuroendócrinos extrapancreáticos, 134 pacientes foram randomizados para o grupo cabozantinibe e 69 pacientes, para o grupo placebo (Figura 15). As características dos basais dos pacientes de cada coorte foram equilibradas entre os grupos (Tabela 8).

Figura 15: Fluxograma de inclusão de pacientes na coorte de tumores neuroendócrinos extrapancreáticos (superior) e pancreáticos (inferior) do estudo CABINET.



Fonte: adaptada de Chan et al., 2024.²²

Tabela 8: Características basais dos pacientes incluídos no estudo CABINET.

Característica	Tumores neuroendócrinos pancreáticos		Tumores neuroendócrinos extrapancreáticos	
	Cabozantinibe (n = 64)	Placebo (n = 31)	Cabozantinibe (n = 134)	Placebo (n = 69)
Idade (anos)	60 (29 a 79)	64 (39 a 79)	66 (28 a 86)	66 (30 a 82)
Sexo masculino	27 (42%)	13 (42%)	74 (55%)	31 (45%)
Escore ECOG				
0	35 (55%)	15 (48%)	49 (37%)	32 (46%)
1	28 (44%)	16 (52%)	84 (63%)	36 (52%)
Sítio do tumor primário				
Gastrointestinal	2 (3%)	1 (3%)	70 (52%)	46 (67%)
Pulmão	NA	NA	27 (20%)	12 (17%)
Timo	NA	NA	6 (4%)	4 (6%)
Pâncreas	62 (97%)	30 (97%)	4 (3%)	3 (4%)
Outros	NA	NA	5 (4%)	2 (3%)
Desconhecido	NA	NA	22 (16%)	2 (3%)
Grau tumoral				
Grau 1	14 (22%)	7 (22%)	37 (28%)	15 (22%)
Grau 2	39 (61%)	19 (61%)	86 (64%)	48 (70%)
Grau 3	8 (12%)	3 (10%)	8 (6%)	5 (7%)
Desconhecido	3 (5%)	2 (6%)	3 (2%)	1 (1%)
Síndrome hormonal presente (tumor funcional)	11 (17%)	5 (16%)	41 (31%)	25 (36%)
Uso concomitante de análogo de somatostatina	35 (55%)	17 (55%)	92 (69%)	48 (70%)
Número de terapias prévias^a	3 (1 a 9)	2 (1 a 7)	2 (1 a 6)	2 (1 a 6)
Terapia prévia				
Análogo de somatostatina	63 (98%)	30 (97%)	125 (93%)	64 (93%)
Lu-177	38 (59%)	18 (58%)	80 (60%)	41 (59%)
Everolimo	51 (80%)	25 (81%)	96 (72%)	44 (64%)
Temozolamida com ou sem capecitabina	43 (67%)	16 (52%)	43 (32%)	20 (29%)
Cisplatina ou carboplatina mais etoposídeo	NA	NA	11 (8%)	8 (12%)
Sunitinibe	18 (28%)	7 (22%)	NA	NA

Dados apresentados como n de pacientes (%) ou mediana (mínimo a máximo).

^a Não inclui SAA.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NA: não se aplica.

Fonte: adaptada de Chan et al., 2024.²²

f) Eficácia

Na data de corte das análises (24 de agosto de 2023), dentre os pacientes do grupo cabozantinibe, 21 (16%) pacientes da coorte de tumores neuroendócrinos extrapancreáticos e 14 (22%) da coorte de tumores neuroendócrinos pancreáticos permaneciam recebendo o tratamento. O mesmo ocorreu no grupo placebo em 7 (10%) e 2 (6%) dos pacientes em cada coorte, respectivamente.

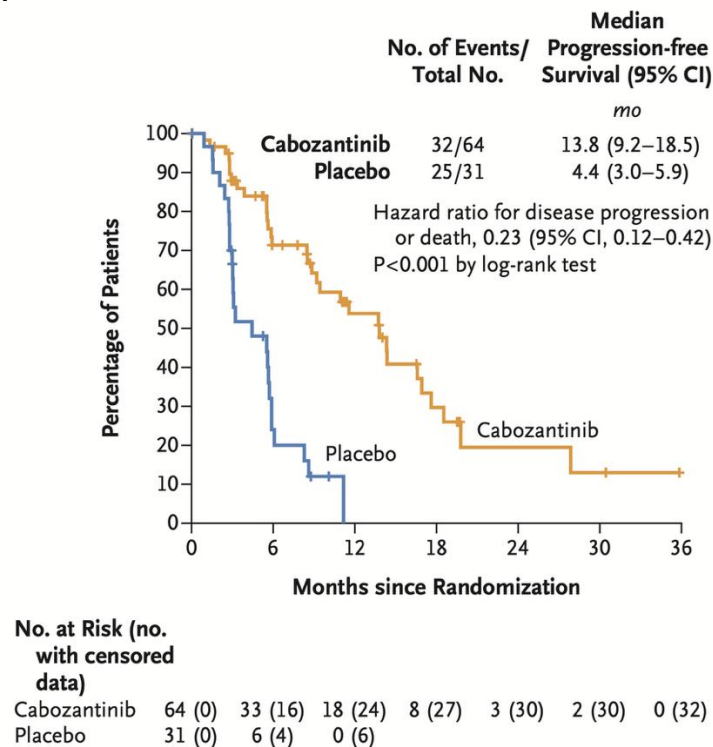
i. Sobrevida livre de progressão

Até a data de corte, dentre os 95 pacientes da coorte de tumores neuroendócrinos pancreáticos, 57 apresentaram progressão da doença, com mediana de seguimento de 13,8 meses (IC95% 10,1 a 19,7). O evento de SLP (progressão da doença ou óbito) ocorreu em 32 pacientes (50%) no grupo cabozantinibe e 25 pacientes (81%) no grupo placebo. O tratamento com cabozantinibe esteve associado a redução de 77% no risco de progressão da doença ou óbito (HR 0,23; IC95% 0,12 a 0,42; valor-p < 0,001; Figura 16). A mediana de tempo de SLP foi de 13,8 meses (IC95% 9,2 a 18,5) no grupo cabozantinibe e de 4,4 meses (IC95% 3,0 a 5,9) no grupo placebo.

Dentre os 203 pacientes da coorte de tumores neuroendócrinos extrapancreáticos, 111 apresentaram progressão da doença, com mediana de seguimento de 10,2 meses (IC95% 8,2 a 13,8). Até a data de corte, 71 pacientes (53%) no grupo cabozantinibe e 40 pacientes (58%) no grupo placebo apresentaram progressão da doença ou evoluíram para óbito. O tratamento com cabozantinibe esteve associado à redução de 62% no risco de progressão da doença ou óbito (HR 0,38; IC95% 0,25 a 0,59; valor-p < 0,001; Figura 17). A mediana de tempo de SLP foi de 8,4 meses (IC95% 7,6 a 12,7) no grupo cabozantinibe e de 3,9 meses (IC95% 3,0 a 5,7) no grupo placebo.

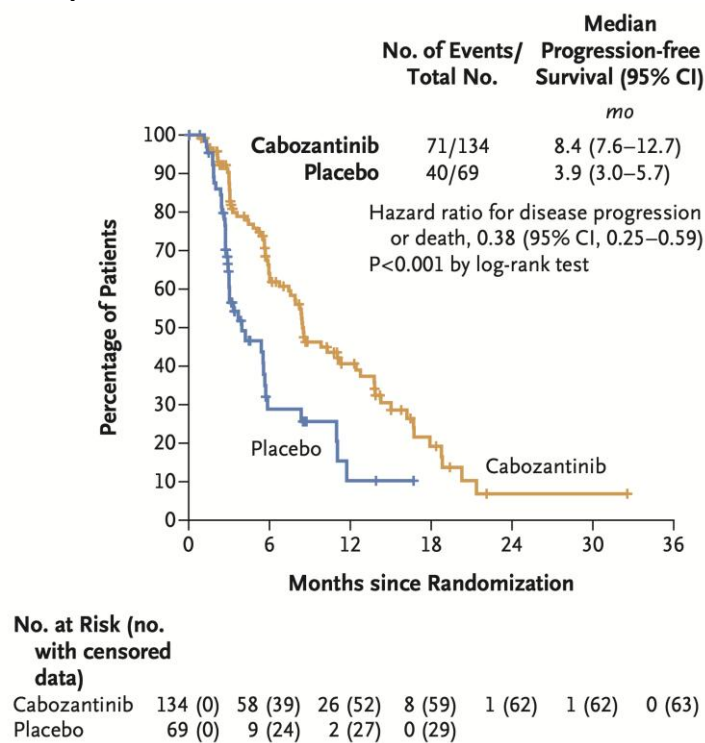
Análises de subgrupo com relação a esse desfecho nas coortes de pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos e extrapancreáticos estão apresentadas na Figura 18 e Figura 19, respectivamente, e indicam consistência dos achados entre todos os subgrupos.

Figura 16: Sobrevida livre de progressão em pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos do estudo CABINET.



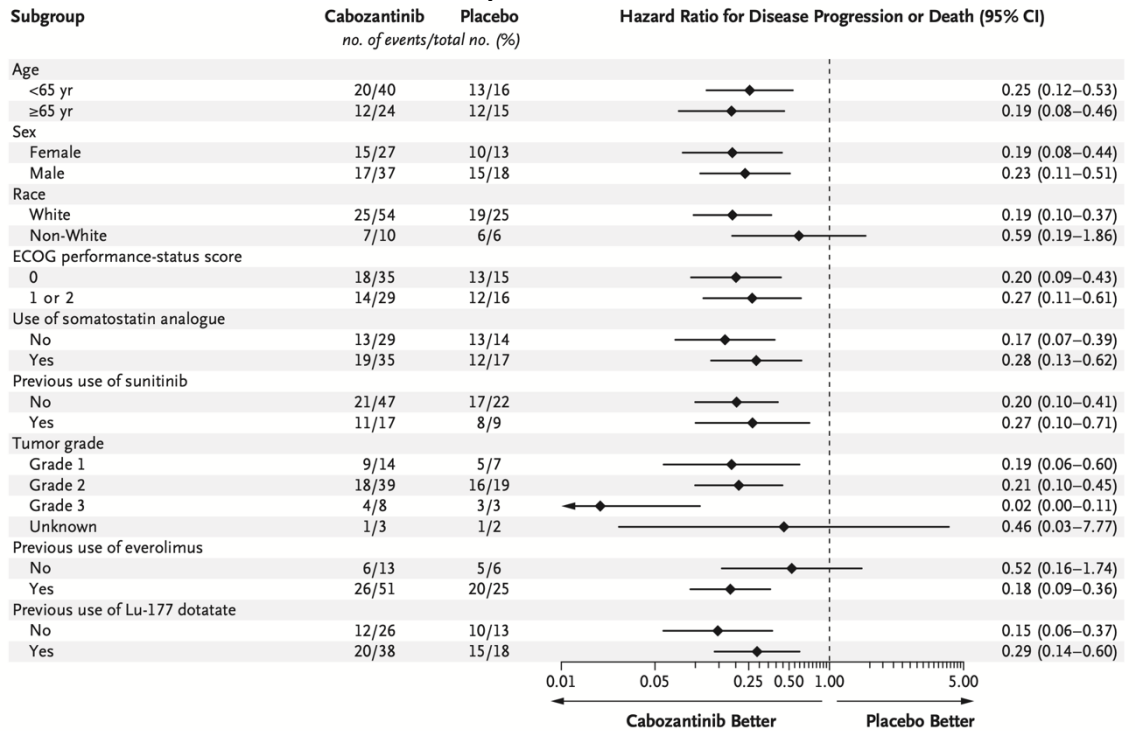
Fonte: adaptada de Chan et al., 2024²²

Figura 17: Sobrevida livre de progressão em pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos do estudo CABINET.



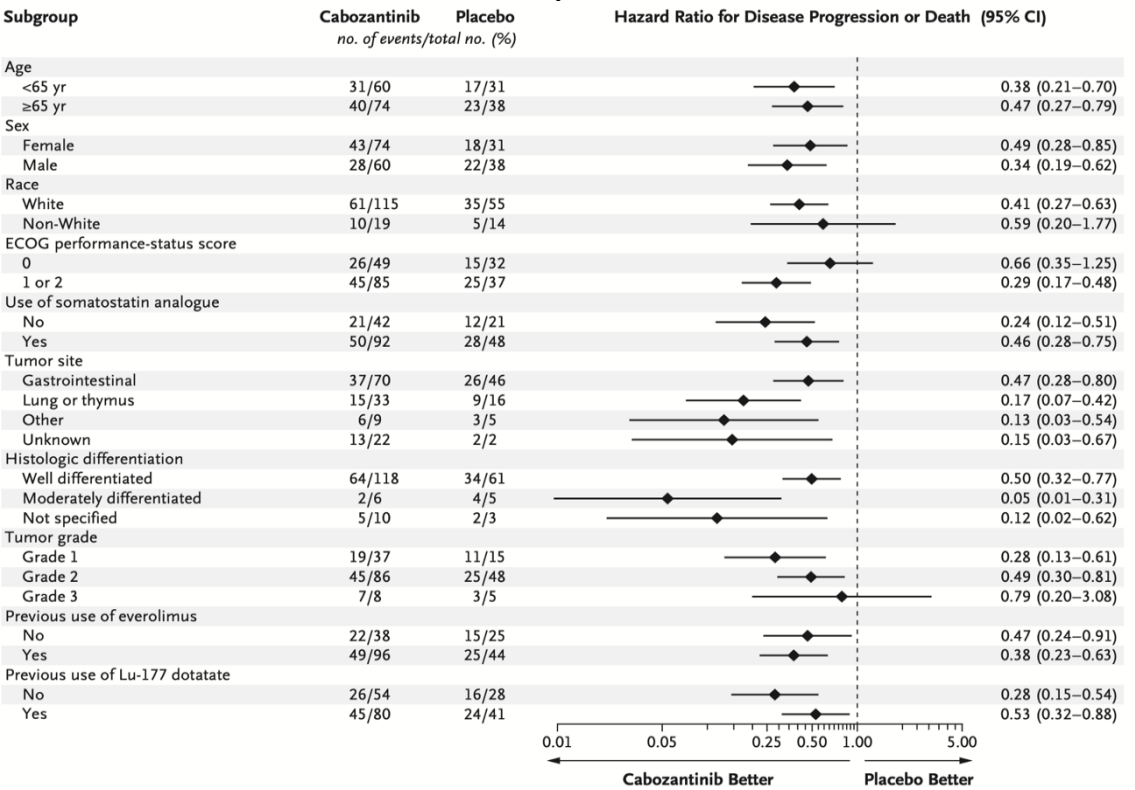
Fonte: adaptada de Chan et al., 2024.²²

Figura 18: Análises de subgrupos de sobrevida livre de progressão em pacientes da coorte de tumores neuroendócrinos pancreáticos do estudo CABINET.



Dados são apresentados como HR (IC95%).
Fonte: adaptada de Chan et al., 2024.²²

Figura 19: Análises de subgrupos de sobrevida livre de progressão em pacientes da coorte de tumores neuroendócrinos extrapancreáticos do estudo CABINET.



Dados são apresentados como HR (IC95%).
Fonte: adaptada de Chan et al., 2024.²²

ii. Taxa de resposta tumoral

A avaliação das taxas de resposta tumoral, segundo critérios RECIST, está apresentada na Tabela 9. A taxa de resposta objetiva foi de 19% e 5% em pacientes com tumores pancreáticos e extrapancreáticos, respectivamente, tratados com cabozantinibe, comparado em 0% dos pacientes tratados com placebo em ambas as coortes.

Tabela 9: Taxa de resposta tumoral, segundo critérios RECIST, no estudo CABINET.

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

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

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

RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*.

Fonte: Chan et al., 2024.²²

Na coorte de pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos, resposta tumoral parcial foi observada em 19% (IC95% 10 a 30) dos pacientes do grupo cabozantinibe, em comparação a 0% (IC95% 0 a 11) do grupo placebo. Resposta de doença estável foi observada em 61% dos pacientes do grupo cabozantinibe e 55% dos pacientes do grupo placebo; e de progressão em 8% e 39% dos pacientes, respectivamente. Adicionalmente, foi identificada redução de lesões em 80% dos pacientes do grupo cabozantinibe e 24%, do grupo placebo.

Na coorte de pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos, foi observada resposta tumoral parcial em 5% (IC95% 2 a 10) dos pacientes do grupo cabozantinibe, em comparação a 0% (IC95% 0 a 5; valor-p = 0,05) do grupo placebo. Resposta de doença estável foi observada em 65% dos pacientes do grupo cabozantinibe e 54% dos pacientes do grupo placebo; e de progressão em 11% e 35% dos pacientes, respectivamente. Adicionalmente, foi identificada redução de lesões em 67% dos pacientes do grupo cabozantinibe e 29%, do grupo placebo.

iii. Sobrevida global

Na coorte de pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos, a mediana do tempo de seguimento para análise de sobrevida foi de 23,1 meses, sendo registrados 21 óbitos

(33%) no grupo cabozantinibe e 11 óbitos (35%) no grupo placebo. A mediana da SG foi de 40,0 meses no grupo cabozantinibe e 31,1 meses no grupo placebo (HR 0,95; IC95% 0,45 a 2,00; Figura 20). Houve necessidade de terapia antineoplásica subsequente ao tratamento em 51% dos pacientes do grupo cabozantinibe e 62% dos pacientes tratados com placebo, incluindo 12 pacientes (41%) que cruzaram para o grupo cabozantinibe.

Na coorte de pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos, a mediana de tempo de seguimento para análise de sobrevida foi de 24,2 meses, sendo registrados 60 óbitos (45%) no grupo cabozantinibe e 37 óbitos (54%) no grupo placebo. A mediana da SG foi de 21,9 meses no grupo cabozantinibe e 19,7 meses no grupo placebo (HR 0,86; IC95% 0,56 a 1,31; Figura 21). Houve necessidade de terapia antineoplásica subsequente em 45% dos pacientes tratados com cabozantinibe e 67% dos pacientes tratados com placebo, incluindo 20 pacientes (33%) que cruzaram para o grupo cabozantinibe.

Figura 20: Sobrevida global em pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos do estudo CABINET.

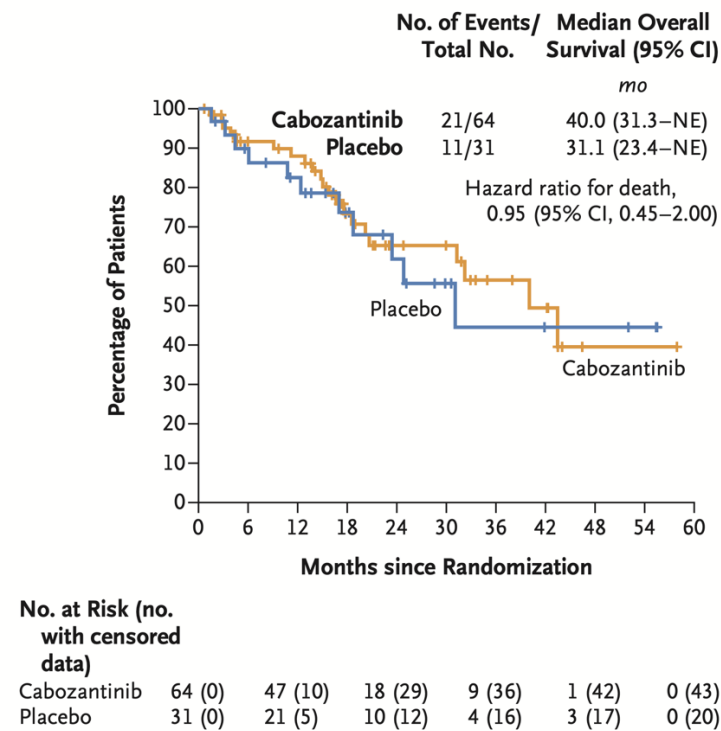
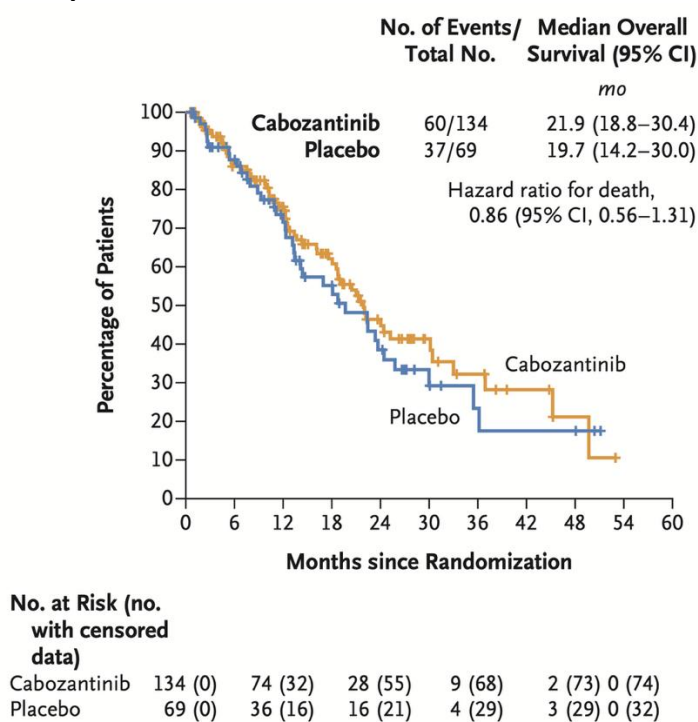


Figura 21: Sobrevida global em pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos do estudo CABINET.



Fonte: adaptada de Chan et al., 2024.²²

iv. Qualidade de vida

Em resumo de congresso, Dueck e colaboradores (2025) apresentam dados de qualidade de vida avaliada na semana 12 no estudo CABINET.⁷² A variação de 8 pontos em relação ao escore basal foi considerada como diferença mínima clinicamente importante. Foram incluídos 172 pacientes com tumor extrapancreático (113 no grupo cabozantinibe e 59 no grupo placebo) e 81 pacientes com tumor pancreático (53 no grupo cabozantinibe e 28 no grupo placebo).

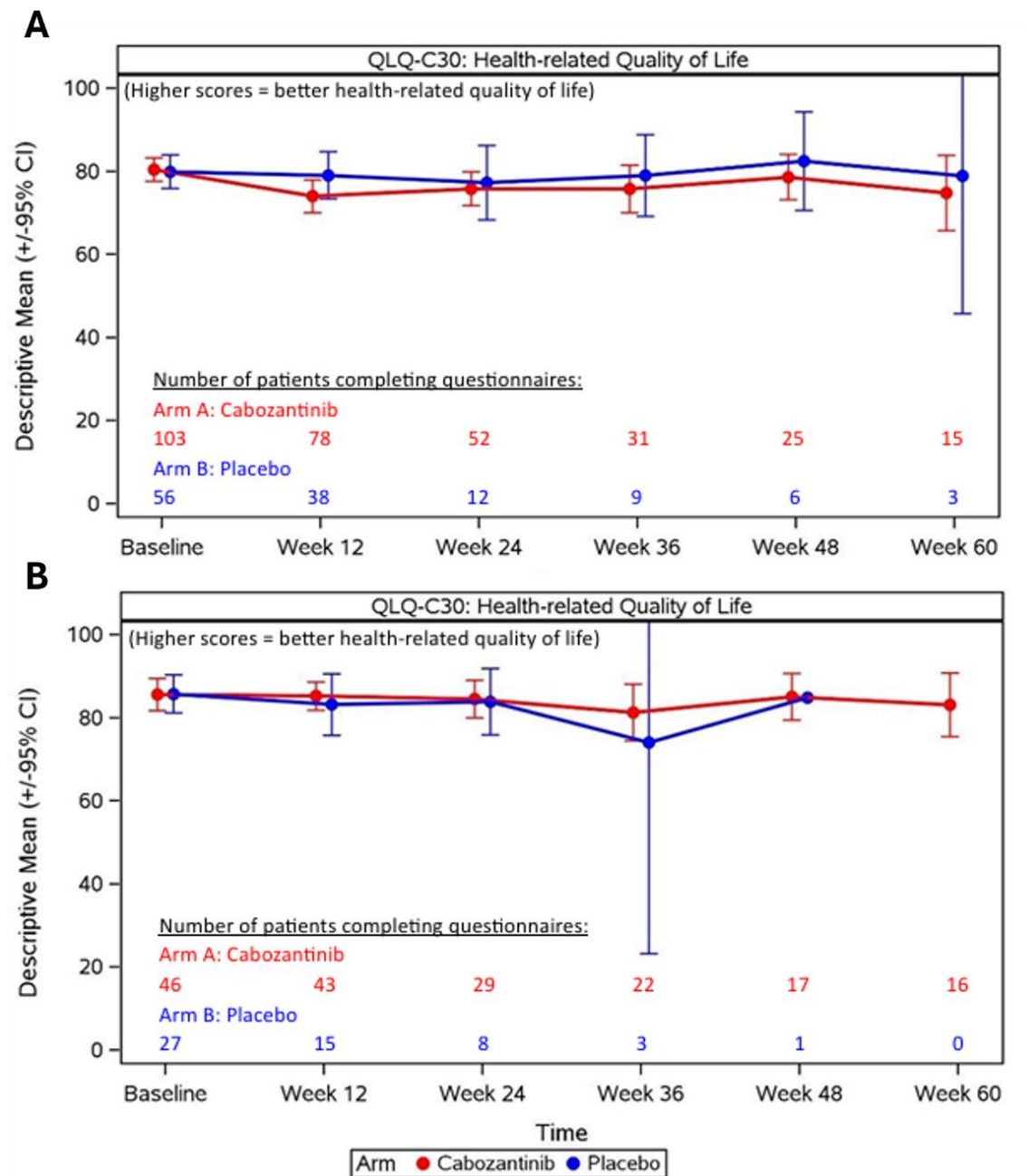
Os dados do instrumento EORTC QLQ-C30 indicam que houve melhora na qualidade de vida global entre pacientes com tumores extrapancreáticos que receberam cabozantinibe, com mudança média de 9,5 pontos (erro padrão [EP] 2,2; valor-p < 0,001), mas não entre os que receberam placebo (mudança média de 0,2 pontos; EP 3,1; valor-p = 0,95). Foi identificada diferença significativa na comparação da mudança média entre cabozantinibe e placebo (valor-p = 0,02). Entre pacientes com tumor pancreático, também houve melhora significativa no grupo cabozantinibe (mudança média de 8,0 pontos; EP 3,0; valor-p = 0,008), mas não entre os que receberam placebo (mudança média de 6,8 pontos; EP 4,4; valor-p = 0,12). Porém, não foi identificada diferença significativa na comparação entre cabozantinibe e placebo (valor-p = 0,82).

Adicionalmente, os dados do instrumento *Patient Global Impression of Change* (PGIC) indicam melhora mais frequente no *status* global com o uso de cabozantinibe em comparação

ao placebo: 38% vs. 19% (valor-p = 0,04) em tumores extrapancreáticos e 57% vs. 18% (valor-p = 0,006) em tumores pancreáticos.

Dados do CABINET de até 60 semanas mostram que a qualidade de vida permaneceu estável ao longo do período avaliado (Figura 22).²² A maior diferença entre os grupos foi observada na semana 36 em pacientes com tumores pancreáticos, pela diminuição do escore no grupo placebo (Figura 22B).

Figura 22: Qualidade de vida avaliada pelo EORTC QLQ-30 no grupo de pacientes com tumores extrapancreáticos (A) e pancreáticos (B) do estudo CABINET.



QLQ-30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire.
Fonte: Chan et al., 2024.²²

g) Segurança

As análises de segurança incluíram 94 pacientes da coorte de tumores neuroendócrinos pancreáticos (cabozantinibe: n = 63; placebo: n = 31), e 199 pacientes da coorte de tumores neuroendócrinos extrapancreáticos (cabozantinibe: n = 132; placebo: n = 67).

Na coorte de tumores neuroendócrinos pancreáticos, a mediana (amplitude) de duração do tratamento foi de 8,3 meses (0,5 a 39,6) no grupo cabozantinibe e de 2,9 meses (0,5 a 11,2) no grupo placebo. Reduções de dose foram necessárias em 68% dos pacientes tratados com cabozantinibe e em 19% dos que receberam placebo. A mediana da dose diária foi de 37,9 mg para o cabozantinibe e de 56,9 mg para o placebo.

Na coorte de tumores neuroendócrinos extrapancreáticos, a mediana (amplitude) de duração do tratamento foi de 5,5 meses (0,2 a 32,4) no grupo cabozantinibe e de 2,8 meses (0,6 a 21,4) no grupo placebo. Reduções de dose foram necessárias em 66% dos pacientes tratados com cabozantinibe e em 10% dos que receberam placebo. A mediana da dose diária foi de 38,4 mg para o cabozantinibe e de 59,0 mg para o placebo.

i. Eventos adversos

Na coorte de tumores neuroendócrinos pancreáticos, a incidência de eventos adversos foi de 98% no grupo cabozantinibe e 84% no grupo placebo. Na coorte de tumores neuroendócrinos extrapancreáticos, a incidência de eventos adversos foi de 98% e 82%, respectivamente.

Na coorte de tumores neuroendócrinos pancreáticos, a incidência de eventos adversos grau 3 ou superior relacionados ao tratamento foi de 65% no grupo cabozantinibe e 23% no grupo placebo. Os eventos adversos grau 3 ou 4 mais frequentes no grupo cabozantinibe incluíram hipertensão (ocorrido em 22% dos pacientes), fadiga (11%) e eventos tromboembólicos (11%). Nenhum evento adverso grau 5 foi registrado.

Na coorte de tumores neuroendócrinos extrapancreáticos, a incidência de eventos adversos grau 3 ou superior relacionados ao tratamento foi de 62% no grupo cabozantinibe e 27% no grupo placebo. Os eventos adversos grau 3 ou 4 mais frequentes no grupo cabozantinibe incluíram hipertensão (ocorrido em 21% dos pacientes), fadiga (13%) e diarreia (11%). Quatro pacientes do grupo cabozantinibe apresentaram evento adverso grau 5 considerado possivelmente relacionado ao tratamento: hemorragia gástrica, parada cardiorrespiratória e motivo do óbito não especificado, esse último ocorrido em 2 pacientes. Eventos adversos grau 5, primariamente atribuídos à doença de base, ocorreram em 9 pacientes (7%) do grupo cabozantinibe e 4 (6%), do grupo placebo.

A incidência de eventos adversos é apresentada na Tabela 10.

ii. Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos

Na coorte de tumores neuroendócrinos pancreáticos (figura 1B do material suplementar do artigo), a taxa de descontinuação devido a eventos adversos foi de 16% (10 de 63 pacientes) no grupo cabozantinibe e 0% no grupo placebo (0 de 31 pacientes). Na coorte de tumores neuroendócrinos extrapancreáticos (figura 1A do material suplementar do artigo), essa taxa de descontinuação foi de 26% (34 de 132 pacientes) e 13% (9 de 67 pacientes), respectivamente (Figura 15).

Tabela 10: Incidência de eventos adversos no estudo CABINET (população de segurança).

Evento adverso	Tumores neuroendócrinos pancreáticos				Tumores neuroendócrinos extrapancreáticos			
	Cabozantinibe (n = 63)		Placebo (n = 31)		Cabozantinibe (n = 132)		Placebo (n = 67)	
	Qualquer grau	Grau 3 ou 4	Qualquer grau	Grau 3 ou 4	Qualquer grau	Grau 3 a 5 ^a	Qualquer grau	Grau 3 a 5
Qualquer evento adverso, ao menos, possivelmente relacionado com o tratamento	62 (98%)	41 (65%)	26 (84%)	7 (23%)	130 (98%)	82 (62%)	55 (82%)	18 (27%)
Eventos adversos mais frequentes relacionados ao tratamento ^b								
Fadiga	47 (75%)	7 (11%)	10 (32%)	1 (3%)	82 (62%)	17 (13%)	28 (42%)	5 (7%)
Diarreia	37 (59%)	4 (6%)	4 (13%)	0	74 (56%)	14 (11%)	20 (30%)	3 (4%)
Elevação de aspartato aminotransferase	40 (63%)	1 (2%)	9 (29%)	0	86 (65%)	4 (3%)	12 (18%)	0
Elevação de alanina aminotransferase	39 (62%)	1 (2%)	9 (29%)	0	77 (58%)	1 (1%)	9 (13%)	0
Hipertensão	36 (57%)	14 (22%)	7 (23%)	3 (10%)	70 (53%)	28 (21%)	13 (19%)	2 (3%)
Trombocitopenia	21 (33%)	0	3 (10%)	0	62 (47%)	1 (1%)	5 (7%)	1 (1%)
Náusea	24 (38%)	5 (8%)	7 (23%)	1 (3%)	46 (35%)	2 (2%)	10 (15%)	0
Mucosite oral	30 (48%)	5 (8%)	1 (3%)	0	48 (36%)	5 (4%)	6 (9%)	0
Eritrodisestesia palmo-plantar	28 (44%)	6 (10%)	4 (13%)	0	48 (36%)	4 (3%)	5 (7%)	0
Anorexia	13 (21%)	1 (2%)	3 (10%)	0	40 (30%)	2 (2%)	6 (9%)	0
Disgeusia	19 (30%)	0	3 (10%)	0	45 (34%)	0	1 (1%)	0
Neutropenia	17 (27%)	1 (2%)	2 (6%)	0	40 (30%)	4 (3%)	2 (3%)	0
Elevação de fosfatase alcalina	13 (21%)	0	3 (10%)	0	—	—	—	—
Vômitos	13 (21%)	4 (6%)	3 (10%)	0	—	—	—	—
Hipofosfatemia	13 (21%)	0	2 (6%)	0	—	—	—	—
Evento tromboembólico	11 (17%)	7 (11%)	0	0	—	—	—	—
Leucopenia	—	—	—	—	46 (35%)	4 (3%)	2 (3%)	0
Anemia	—	—	—	—	28 (21%)	2 (2%)	8 (12%)	0
Linfopenia	—	—	—	—	31 (23%)	5 (4%)	6 (9%)	0
Hipotireoidismo	—	—	—	—	36 (27)	0	1 (1)	0
Eritema maculopapular	—	—	—	—	30 (23)	0	2 (3)	0
Perda de peso	—	—	—	—	28 (21)	3 (2)	2 (3)	0

Dados são apresentados como n de pacientes (%). A população de segurança incluiu todos os pacientes que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose de cabozantinibe ou placebo. A presença ou ausência dos seguintes eventos adversos foi avaliada para cada ciclo de tratamento: neutropenia, trombocitopenia, aumento de alanina ou aspartato aminotransferase, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, eritema maculopapular, hiperglicemia, hipotireoidismo, hipertensão, fadiga, diarreia e mucosite oral.

^a Eventos adversos grau 5 no grupo do cabozantinibe possivelmente estavam relacionados ao tratamento (hemorragia gastrointestinal em um paciente, parada cardíaca em um paciente e morte sem especificação em dois pacientes).

^b Estão apresentados todos os eventos adversos considerados pelos investigadores como, pelo menos, possivelmente relacionados ao cabozantinibe ou placebo e que foram relatados em 20% ou mais dos pacientes do grupo cabozantinibe, em qualquer grau, ou eventos adversos comuns relacionados ao tratamento de grau 3 ou superior, relatados em 10% ou mais dos pacientes no grupo cabozantinibe.

Fonte: Chan et al., 2024.²²

h) Conclusão do estudo

Os autores do estudo concluem que em um contexto em que os pacientes com tumores neuroendócrinos avançados ou metastáticos irão progredir aos tratamentos existentes, os resultados do CABINET corroboram o uso de cabozantinibe como uma nova opção de tratamento. Cabozantinibe melhorou significativamente a mediana de SLP da doença, em comparação ao placebo, em pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos ou extrapancreáticos em estágios avançados da doença, em pacientes com progressão após SSA, PRRT com lutécio-177 e terapia alvo, como everolimo ou sunitinibe. Esclarecem que o placebo foi escolhido como comparador pois a eficácia do tratamento para pacientes com tumores neuroendócrinos avançados, que progrediram às terapias existentes, não foi bem estabelecida. Além disso, os pacientes poderiam ter recebido todas as terapias disponíveis antes da inclusão no ensaio, justificando o uso do placebo. Relatam que os dados de SG, sem diferença estatística entre cabozantinibe e placebo, não apresentam maturidade adequada no momento das análises e podem ter sido afetados pelo cruzamento de pacientes entre grupos e pelo emprego de terapias posteriores. A ocorrência de eventos adversos, manejados em sua maioria com redução de dose, foi consistente com o perfil de segurança conhecido do cabozantinibe.

6.3.6.1.1. Análises de subgrupo do estudo CABINET

a) Tumores localizados em trato gastrointestinal

Em análise de subgrupo apresentada por Strosberg e colaboradores (2025), foram avaliados apenas os pacientes com tumores neuroendócrinos localizados especificamente no trato gastrointestinal.⁷³ Foram incluídos 116 pacientes dentre esses, 70 randomizados para o grupo cabozantinibe e 46 para o grupo placebo.

O tratamento com cabozantinibe esteve associado a um aumento de SLP em comparação ao placebo (HR 0,50; IC95% 0,28 a 0,88; valor-p = 0,007). A mediana da SLP foi de 8,5 meses (IC95% 6,0 a 16,7) no grupo cabozantinibe e de 5,6 meses (IC95% 3,9 a 11,0) no grupo placebo. Nesse subgrupo de pacientes, os eventos adversos grau 3 ou 4 mais frequentes relacionados ao tratamento com cabozantinibe incluíram hipertensão (ocorrido em 19% dos pacientes), diarreia (13%) e fadiga (10%).

Os autores concluem que o tratamento com cabozantinibe melhorou significativamente a SLP, em comparação ao placebo, em pacientes com tumores neuroendócrinos localizados em trato gastrointestinal.

b) Tumores localizados em pulmão e timo

Em análise de subgrupo apresentada por Wolin e colaboradores (2025), foram avaliados apenas os pacientes com tumores neuroendócrinos localizados especificamente no pulmão e timo.¹ Foram incluídos 49 pacientes dentre esses, 33 randomizados para o grupo cabozantinibe e 16 para o grupo placebo.

O tratamento com cabozantinibe esteve associado a um aumento de SLP em comparação ao placebo (HR 0,19; IC95% 0,06 a 0,54; valor-p = 0,0003), o que representa redução de risco de progressão de doença ou morte em 81% comparado ao grupo placebo. A mediana da SLP foi de 8,2 meses (IC95% 6,0 a não estimado) no grupo cabozantinibe e de 2,7 meses (IC95% 1,9 a não estimado) no grupo placebo. Nesse subgrupo de pacientes, os eventos adversos grau 3 ou 4 mais frequentes relacionados ao tratamento com cabozantinibe incluíram fadiga (ocorrido em 24% dos pacientes), hipertensão (18%), diarreia (9%) e eritrodisestesia palmoplantar (9%).

Os autores concluem que o tratamento com cabozantinibe melhorou significativamente a SLP, em comparação ao placebo, em pacientes com tumores neuroendócrinos localizados em pulmão e timo.

c) Tumores com status funcional baseado na secreção hormonal

Em análise *post hoc* foram avaliados subgrupos de pacientes com NET funcional devido a secreção hormonal e pacientes com NET não funcional.² Entre 253 pacientes com status funcional conhecido, 74 possuíam NET funcional (n = 47 e n = 27 receberam cabozantinibe e placebo, respectivamente) e 179 NET não funcional (n = 123 e n = 56 receberam cabozantinibe e placebo, respectivamente). O tratamento concomitante com SSA foi realizado em 91% e 53% dos pacientes com NET funcionais e não funcionais, respectivamente. Nos dois subgrupos os tumores tinham variados sítios primários, como pâncreas, trato gastrointestinal, pulmão e timo.

Observou-se que em ambos os subgrupos o cabozantinibe esteve associado a uma melhor na SLP em comparação com o placebo (HR 0,40; IC95% 0,20 a 0,82; valor-p = 0,012 para NET funcionais; e HR 0,26; IC95% 0,17 a 0,41; valor-p < 0,001 para TNE não funcionais). Os eventos adversos de grau 3/4 mais frequentes atribuídos ao cabozantinibe versus placebo em pacientes com NET funcionais incluíram hipertensão (21% vs. 11%), diarreia (9% vs. 11%) e fadiga (2% vs. 15%). Em pacientes com NET não funcionais esses eventos incluíram hipertensão (21% vs. 4%) e fadiga (18% vs. 4%).

Os autores concluem que cabozantinibe é um tratamento eficaz e segura para pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos e extrapancreáticos, independente do status funcional.

6.3.6.2. NCT01466036

a) Delineamento

O estudo conduzido por Chan e colaboradores (2017), registrado sob o identificador NCT01466036, trata-se de um ensaio clínico de fase II, aberto e de braço único, desenvolvido em dois centros dos Estados Unidos da América. O objetivo principal foi avaliar a eficácia do cabozantinibe em pacientes com tumores neuroendócrinos avançados ou metastáticos, com evidência de progressão radiológica recente.^{71,74}

b) População

Foram incluídos pacientes adultos com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos ou pancreáticos, bem ou moderadamente diferenciados localmente avançados ou metastáticos, com ECOG 0 ou 1. Era requerido evidência de progressão da doença ou de ocorrência de evento adverso, levando à descontinuação em vigência de, ao menos, uma linha de tratamento aprovada, conforme a localização tumoral. Foram excluídos pacientes com tumores neuroendócrinos pouco diferenciados ou de alto grau, ou com presença de metástases em sistema nervoso central, bem como pacientes com tratamento antineoplásico, exceto SSA, há menos de 3 semanas, submetidos à intervenção loco regional há menos de 4 semanas, ou que realizaram PRRT há menos de 6 semanas.

c) Intervenção

O cabozantinibe foi administrado por via oral na dose inicial de 60 mg uma vez ao dia, em ciclos contínuos de 28 dias, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Avaliações radiológicas foram realizadas após o 2º, 4º e 6º ciclos, e subsequentemente a cada 3 ciclos. A dose poderia ser reduzida para 40 mg ou 20 mg conforme a tolerabilidade. O tratamento foi mantido até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou decisão médica/do paciente.

d) Desfechos

O desfecho primário incluiu taxa de resposta tumoral, sendo a taxa de resposta objetiva definida como a proporção de pacientes que apresentaram resposta completa ou parcial, segundo critérios RECIST. A resposta completa foi definida como o desaparecimento de todas as lesões-alvo, enquanto a resposta parcial correspondia a uma redução de pelo menos 30% na

soma dos maiores diâmetros das lesões-alvo. Desfechos secundários incluíram SLP, SG e desfechos de segurança.

e) Resultados

O estudo incluiu 61 pacientes, sendo 41 com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos e 20 com tumores neuroendócrinos pancreáticos. As principais características dos pacientes incluídos são descritas na Tabela 11. Não foram descritas perdas de seguimento. O tempo mediano de acompanhamento foi de 89,1 meses.

Tabela 11: Características basais dos pacientes incluídos no estudo NCT01466036.

Variável	Tumores neuroendócrinos extrapancreáticos (n = 41)	Tumores neuroendócrinos pancreáticos (n = 20)
Idade (anos)	63 (42 a 77)	55 (42 a 79)
Sexo masculino	18 (44%)	12 (60%)
ECOG		
0	21 (51%)	8 (40%)
1	20 (49%)	12 (60%)
Ciclos de tratamento	10 (0 a 35)	8 (0 a 44)

Dados apresentados como mediana (amplitude) ou número de pacientes (%).

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Fonte: adaptada de ClinicalTrials.gov (NCT01466036) e Chan et al., 2018.^{71,74}

f) Taxa de resposta

Os dados de eficácia do estudo foram sumarizados na Tabela 12. Em relação à taxa de resposta, na coorte de pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos foi observada resposta parcial em 15% dos pacientes (6/41; IC95% 7% a 28%) e doença estável em 63% dos pacientes (26/41). Já na coorte de pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos, foi observada resposta parcial em 15% dos pacientes (3/20; IC95% 5% a 36%) e doença estável em 75% dos pacientes (15/20).⁷¹

g) Sobrevida livre de progressão

Dados atualizados dos resultados do estudo publicados ClinicalTrials.gov mostram que a mediana da SLP foi de 21,1 meses (IC95% 8,6 a 32,0) nos pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos, e 17,6 meses (IC95% 8,3 a 23,8) no grupo com tumor extrapancreático.⁷⁴

h) Sobrevida global

Dados atualizados dos resultados do estudo publicado no ClinicalTrials.gov mostram que a mediana da SG foi de 37,3 meses (IC95% 14,5 a 70,7) para os pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos, e 36,1 meses (IC95% 20,6 a 65,5) para os com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos.⁷⁴

Tabela 12: Resultados de eficácia no estudo NCT01466036.

Desfecho	Tumores neuroendócrinos extrapancreáticos (n = 41)	Tumores neuroendócrinos pancreáticos (n = 20)
Resposta objetiva	7 (17,1%)	3 (15%)
Doença estável	26 (63%)	15 (75%)
SLP	17,6 meses (8,3 a 23,8)	21,1 meses (8,6 a 32,0)
SG	36,1 meses (20,6 a 65,5)	37,3 meses (14,5 a 70,7)

Dados são apresentados como n de pacientes (%) ou mediana (IC95%).

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

Fonte: adaptada de ClinicalTrials.gov (NCT01466036) e Chan et al., 2018.^{71,74}

i) Segurança

Durante mediana de acompanhamento de 9,6 meses, todos os participantes apresentaram pelo menos um evento adverso.⁷⁴ Foi necessária a redução de dose diária do tratamento em 81% (43/53) dos pacientes que completaram ao menos um ciclo, considerando ambas as coortes.⁷¹

Eventos adversos sérios foram registrados em 75% dos pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos e em 58,5% dos pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos (Tabela 13). A mortalidade por todas as causas foi de 5% no grupo tumores neuroendócrinos pancreáticos e 7,3% no grupo tumores neuroendócrinos extrapancreáticos.⁷⁴ Os eventos adversos grau 3 ou 4 mais incluíram hipertensão, hipofosfatemia, diarreia, linfopenia, trombocitopenia, fadiga e elevação de enzimas pancreáticas (amilase/lipase). A maioria dos eventos foi manejada com sucesso por meio de ajustes de dose e suporte clínico. Os casos de descontinuação decorreram de progressão da doença / óbito (51%), desistência do paciente ou decisão do investigador (28%), e ocorrência de eventos adversos (21%).⁷¹

Tabela 13: Eventos adversos sérios no estudo NCT01466036.

Categoria	Tumores neuroendócrinos extrapancreáticos (n = 41)	Tumores neuroendócrinos pancreáticos (n = 20)
Total de eventos adversos sérios	24 (58,5%)	15 (75,0%)
Hipertensão	8 (19,5%)	1 (5,0%)
Hipofosfatemia	5 (12,2%)	3 (15,0%)
Diarreia	3 (7,3%)	3 (15,0%)
Linfopenia	4 (9,8%)	0 (0%)
Trombocitopenia	3 (7,3%)	0 (0%)
Fadiga	3 (7,3%)	0 (0%)
Lipase/Amilase aumentadas	4 (9,8%)	1 (5,0%)
Outros eventos relevantes	Anemia hemolítica autoimune (1%)	Insuficiência cardíaca (1%)

Fonte: adaptada de ClinicalTrials.gov (NCT01466036).⁷⁴

Os autores concluem que o cabozantinibe demonstrou atividade clínica relevante, com respostas objetivas, controle prolongado da doença e aumento na expectativa de SLP em

pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos bem diferenciados avançados e tumores neuroendócrinos pancreáticos. Adicionalmente, apesar da frequente necessidade de redução de dose, o tratamento mostrou-se bem tolerado.

7. RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

Atualização em relação a submissão anterior:

- Inclusão da recomendação final da avaliação de cabozantinibe no Canadá (CDA-AMC) e Austrália (PBAC).
- Realizou-se a atualização de recomendação em andamento – Inglaterra e País de Gales (NICE).
- Inclusão de agências – Holanda (ZIN) e Bélgica (KCE).

7.1. Objetivos

Analisar os relatórios de avaliação de tecnologias em saúde sobre o cabozantinibe para o tratamento de tumores neuroendócrinos, produzidos por distintas agências internacionais, com o objetivo de identificar evidências, metodologias e recomendações adotadas.

7.2. Métodos

Foi realizada uma busca por informações sobre o cabozantinibe nos sites de agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde. As agências consultadas foram: CDA-AMC (Canadá), NICE (Inglaterra e País de Gales), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC, Austrália), *Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé* (KCE, Bélgica), *Zorginstituut Nederland* (ZIN, Holanda), *Scottish Medicines Consortium* (SMC, Escócia) e *Haute Autorité de Santé* (HAS, França).

7.3. Resultados

A avaliação da agência canadense CDA-AMC de cabozantinibe para tumores neuroendócrinos pancreáticos e extrapancreáticos localmente avançados ou metastáticos concluiu pela incorporação da tecnologia, com reembolso condicionado. Os critérios para reembolso incluem grau tumoral de 1 a 3, comprovação histológica evidência de progressão de doença ou efeito adverso não tolerável após primeira linha de tratamento, além de SSA, e bom status performance.

As agências da Austrália, PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), e da Bélgica, KCE (*Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé*) recomendaram a incorporação do cabozantinibe pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos ou extrapancreáticos bem diferenciados irressecáveis ou metastáticos, que apresentaram progressão após terapia sistêmica prévia.

As demais agências avaliadas não apresentam avaliações ativas ou finalizadas sobre essa indicação (Quadro 6).

Quadro 6: Quadro resumo do status de aprovação e registro do cabozantinibe segundo agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais.

Agência de incorporação	País	Descrição
NICE (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>) ¹⁰	Inglaterra e País de Gales	O NICE está conduzindo a avaliação do cabozantinibe para o tratamento de tumores neuroendócrinos avançados ou metastáticos, pancreáticos e extrapancreáticos que progrediram após tratamento sistêmico. A avaliação segue o processo de Avaliação Única de Tecnologia (STA – <i>Single Technology Appraisal</i>). A primeira versão do documento, elaborada em outubro de 2025, apresentou recomendação preliminar contrária à incorporação da tecnologia. Posteriormente, em novembro de 2025, ocorreu a segunda reunião do comitê para elaboração da recomendação final, a partir das considerações adicionais do público e demais partes interessadas.
CDA-AMC (<i>Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada</i>) ⁷⁵	Canadá	O CDA-AMC avaliou cabozantinibe para tumores neuroendócrinos pancreáticos e extrapancreáticos localmente avançados ou metastáticos que progrediram após primeira linha de tratamento. A agência concluiu pela recomendação da tecnologia para essa indicação com reembolso condicionado.
PBAC (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>) ⁷⁶	Austrália	A PBAC recomendou o uso de cabozantinibe para pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos ou extrapancreáticos bem diferenciados irresssecáveis ou metastáticos, que apresentaram progressão após pelo menos uma terapia sistêmica prévia (além de SSA). A aprovação foi condicionada a ajustes aos fluxogramas atuais de tratamento, prevendo alterações nas indicações de sunitinibe e everolimo em tumores neuroendócrinos pancreáticos – a fim de evitar seu uso após progressão com cabozantinibe –, e permitindo o uso concomitante de SSA com cabozantinibe em tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos não funcionantes.
KCE (<i>Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé</i>) ⁷⁷	Bélgica	A KCE concluiu pela recomendação e reembolso do cabozantinibe para tratamento de adultos com tumores neuroendócrinos extra pancreáticos ou pancreáticos bem diferenciados, não ressecáveis ou metastáticos, após progressão de ao menos uma terapia sistêmica prévia, além de SSA.
ZIN (<i>Zorginstituut Nederland</i>)	Holanda	Não há registro de avaliação de cabozantinibe para tumores neuroendócrinos.
SMC (<i>Scottish Medicines Consortium</i>) ⁷⁸	Escócia	Não há registro de avaliação de cabozantinibe para tumores neuroendócrinos.
HAS (<i>Haute Autorité de Santé</i>) ⁷⁹	França	Não há registro de avaliação de cabozantinibe para tumores neuroendócrinos.

Fonte: elaboração própria.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os tumores neuroendócrinos bem diferenciados localmente avançados ou metastáticos representam um grupo raro de neoplasias que impõem importante impacto aos pacientes e ao sistema de saúde. Os pacientes possuem qualidade de vida comprometida pelos sintomas físicos, como diarreia, fadiga, dor, alterações de sono e reações dermatológicas, e psicológicos, como ansiedade e depressão. Tais alterações trazem implicações sobre o estilo de vida, atividades diárias, vida profissional e saúde financeira dos pacientes.⁵⁶ O diagnóstico tardio, associado à progressão silenciosa e aos sintomas inespecíficos, contribui para um cenário de tratamento complexo, marcado por opções terapêuticas limitadas, eficácia restrita e toxicidade significativa.^{41,56} Os pacientes com tumores neuroendócrinos avançados ou metastáticos, frequentemente esgotam rapidamente as possibilidades terapêuticas disponíveis, revelando uma necessidade clínica ainda não plenamente atendida.^{43,47} No cenário da saúde suplementar, embora existam tratamentos medicamentosos disponíveis para tumores neuroendócrinos, as opções são restritas, não contemplam todas as necessidades dos pacientes e apresentam eventos adversos relevantes. Além disso, devido à natureza da doença, muitos pacientes necessitam de múltiplas linhas de tratamento, sendo que alguns tratamentos são indicados apenas para tipos tumorais específicos, definidos pelo sítio primário da doença.

Nesse contexto, o cabozantinibe surge como uma importante nova opção terapêutica para pacientes previamente tratados, com mecanismo de ação diferenciado, atuando sobre múltiplas vias de sinalizações envolvidas na angiogênese, invasão e proliferação celular, com eficácia e segurança observada independentemente da localização primária do tumor, grau do tumor ou terapia sistêmica prévia. Sua formulação oral, com possibilidade de ajuste de dose conforme tolerância, e perfil de toxicidade manejável reforçam seu potencial para ser incorporado de forma segura e prática no manejo clínico dos tumores neuroendócrinos localmente avançados ou metastáticos.

A eficácia e a segurança do cabozantinibe foram avaliadas principalmente no estudo CABINET, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e de fase III, que incluiu pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados.²² O estudo foi conduzido em dois grupos paralelos: um composto por pacientes com tumores de origem pancreática e outro com tumores de origem extrapancreática. Foram incluídos pacientes que já haviam progredido após terapias prévias como SSA, terapia com radionuclídeo, everolimo, sunitinibe, e até mesmo quimioterapia, representando a população que progride às terapias atualmente disponíveis na saúde suplementar, e indicando a lacuna de tratamento que a incorporação de cabozantinibe visa

preencher, indicando alta validade externa do estudo. Além disso, é importante ressaltar que o estudo CABINET foi conduzido por uma rede independente de pesquisa, a *Alliance for Clinical Trials in Oncology*, com financiamento público do *National Cancer Institute* dos Estados Unidos da América, sem envolvimento do fabricante da molécula. Esse fato reforça o reconhecimento da comunidade médico-científica da necessidade não atendida no contexto do tratamento de tumores neuroendócrinos, e do potencial do cabozantinibe em atendê-la.

Nesse estudo, o resultado mais importante refere-se à melhora clínica e estatisticamente significativa na SLP. Cabozantinibe demonstrou benefício clínico significativo em comparação ao placebo, com aumento relevante na SLP em ambos os grupos. Entre os pacientes com tumores pancreáticos, a mediana da SLP foi de 13,8 meses no grupo tratado com cabozantinibe, em comparação a 4,4 meses no grupo placebo, representando uma redução de 77% no risco de progressão ou óbito. No grupo com tumores extrapancreáticos, a mediana foi de 8,4 meses no grupo cabozantinibe e 3,9 meses no grupo placebo, correspondendo a uma redução de 62% no risco de progressão ou óbito. Além disso, foram observadas taxas de resposta tumoral superiores com o uso de cabozantinibe. Em pacientes com tumores pancreáticos, 19% apresentaram resposta parcial ao tratamento, em contraste com 0% no grupo placebo. Nessa população, as taxas de doença estável e progressão foram de 61% (vs. 55%) e 8% (vs. 39%). Dentre os pacientes com tumores extrapancreáticos, a taxa de resposta parcial foi de 5% no grupo cabozantinibe e novamente de 0% no grupo placebo. Nessa população, as taxas de doença estável e de progressão foram de 65% (vs. 54%) e 11% (vs. 35%). Adicionalmente, análises de subgrupo do estudo CABINET reforçaram a eficácia do tratamento com cabozantinibe na sobrevida livre de progressão, demonstrando que o uso de cabozantinibe reduz o risco de progressão ou óbito ao longo do tempo independentemente da região tumoral e status funcional do tumor.

Dados de SG também foram apresentados e indicam tendência favorável ao cabozantinibe, embora não tenha sido identificada diferença estatisticamente significativa entre os grupos pela imaturidade dos dados. Essa limitação é esperada no contexto dos tumores neuroendócrinos, que, por sua natureza indolente, requerem longos períodos de seguimento para que diferenças em SG possam ser adequadamente detectadas. Além disso, o desfecho de SG pode ser impactado por múltiplos fatores, como o cruzamento entre os braços de tratamento e o uso de terapias subsequentes após a progressão da doença.

O perfil de segurança observado no estudo CABINET foi compatível com o já estabelecido para o cabozantinibe, com eventos adversos manejáveis na prática clínica e uma baixa taxa de descontinuação do tratamento por eventos adversos, acompanhada de manutenção da qualidade de vida dos pacientes tratados. Esses achados indicam que cabozantinibe é, de modo

geral, bem tolerado – além de permitir ajuste progressivo de dose conforme tolerância –, mesmo em uma população previamente tratada, e que seus efeitos adversos não resultaram em deterioração significativa da qualidade de vida — um contraste importante em relação a terapias já disponíveis para tumores neuroendócrinos, como a quimioterapia ou outras terapias alvo.

Os achados do estudo CABINET foram corroborados por resultados consistentes observados em um estudo anterior de fase II, de braço único (registro NCT01466036), no qual o cabozantinibe também demonstrou atividade antitumoral em pacientes com tumores neuroendócrinos avançados ou metastáticos previamente tratados.⁷¹

A partir desses resultados, cabozantinibe se tornou o primeiro medicamento aprovado para pacientes com tumores neuroendócrinos avançados ou metastáticos, previamente tratados, independentemente do local de origem, grau e *status* funcional do tumor. Diretrizes clínicas nacionais e internacionais reconhecem a eficácia e segurança do medicamento, recomendando seu uso para o tratamento de tumores neuroendócrinos bem diferenciados para pacientes que já realizaram tratamentos prévios. Entre as recomendações de diretrizes, destaca-se a atualização da SBOC 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 SUS e Saúde Suplementar, e passa da classificação de nível 3 para nível 2.

Cabozantinibe também é aprovado, no Brasil, para o tratamento de carcinoma de células renais em primeira e segunda linha, carcinoma hepatocelular e carcinoma diferenciado de tireoide.²⁹ No contexto da saúde suplementar, cabozantinibe já está incluído no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS para o tratamento de carcinoma de células renais (primeira e segunda linha) e carcinoma diferenciado de tireoide, de acordo com a DUT nº 64 (Terapia Antineoplásica Oral para Tratamento do Câncer).⁶² A existência do medicamento no Rol contribui para viabilizar sua implementação em nova indicação terapêutica, uma vez que já estão estabelecidos os mecanismos regulatórios, logísticos e de cobertura no âmbito da saúde suplementar.

A presente solicitação de incorporação do cabozantinibe direciona-se especificamente à população com maior necessidade clínica não atendida, composta por pacientes com tumores neuroendócrinos localmente avançados ou metastáticos que já passaram por duas ou mais terapias prévias, sem resposta terapêutica sustentada. Trata-se de um grupo caracterizado por prognóstico desfavorável, opções terapêuticas limitadas e significativo comprometimento na

qualidade de vida, o que reforça a necessidade de intervenções eficazes e toleráveis. Embora essa proposta represente uma restrição em relação à indicação prevista em bula, ela visa promover o melhor equilíbrio possível entre a sustentabilidade do sistema de saúde e o atendimento de demandas relevantes e prioritárias na oncologia.

Diante do conjunto de evidências apresentadas, a incorporação de cabozantinibe ao Rol de coberturas obrigatórias da ANS para o tratamento de tumores neuroendócrinos bem diferenciados, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados com duas ou mais terapias, mostra-se tecnicamente justificada. A indicação contempla uma população sem opções terapêuticas, para a qual há clara necessidade clínica não atendida. O cabozantinibe demonstrou benefício clínico consistente, independentemente da localização e grau tumoral, com impacto significativo na SLP e na resposta tumoral, além de perfil de segurança manejável. Sua formulação oral e o fato de já estar disponível para outras indicações facilitam a implementação no contexto da saúde suplementar, sem implicar barreiras regulatórias ou logísticas adicionais. Assim, sua inclusão no Rol contribui para ampliar o acesso a uma opção terapêutica respaldada por evidência científica robusta, com potencial de aprimorar o manejo clínico dessa condição oncológica.

9. REFERÊNCIAS

1. Wolin EM, Zemla T, Geyer S, Strosberg JR, Halfdanarson TR, Trikalinos N, et al. 1712P Efficacy and safety of cabozantinib (CABO) for advanced lung and thymic neuroendocrine tumors (NET) after progression on prior therapy: Subgroup analysis of phase III CABINET Trial (Alliance A021602). *Ann Oncol.* setembro de 2025;36:S945. doi:10.1016/j.annonc.2025.08.2340
2. Trikalinos N, Geyer SM, Zemla T, Strosberg JR, Wolin EM, Halfdanarson TR, et al. Efficacy and safety of cabozantinib (CABO) in advanced neuroendocrine tumors (NET) according to hormone functional status: Subgroup analysis of phase 3 CABINET trial (Alliance A021602). *J Clin Oncol.* junho de 2026;44(16_suppl):4178–4178. doi:10.1200/JCO.2026.44.16_suppl.4178
3. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos: tumores neuroendócrinos: pulmão. 2026. São Paulo: SBOC; 2026 [citado 2026 jun 08]. Disponível em: https://sboc.org.br/wp-content/uploads/2026/04/Diretrizes-SBOC-2026-NET-pulmonares-v4-VERS%E2%94%9CaO-FINAL.pdf?_gl=1*mg13mm*_ga*MTY1NTc5NjkwNi4xNzc3NTcxNTc4*_ga_4KRV7B3C3Z*cZE3ODA5MjcwOTAKbzYkZzEkdDE3ODA5Mjc1OTAKajMyJGwwJGgw.
4. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos: tumores neuroendócrinos bem diferenciados - pâncreas. 2026. São Paulo: SBOC; 2026 [citado 2026 jun 08]. Disponível em: https://sboc.org.br/wp-content/uploads/2026/05/Diretrizes-SBOC-2026-TNE-p%E2%94%9Concreas-bem-diferenciados-v6-VERS%E2%94%9CaO-FINAL.pdf?_gl=1*1k2vbx1*_ga*MTY1NTc5NjkwNi4xNzc3NTcxNTc4*_ga_4KRV7B3C3Z*cZE3ODA5MjcwOTAKbzYkZzEkdDE3ODA5Mjc1NTQkajU5JGwwJGgw.
5. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos: tumores neuroendócrinos bem diferenciados - gastrointestinal. 2026. São Paulo: SBOC; 2026 [citado 2026 jun 08]. Disponível em: https://sboc.org.br/wp-content/uploads/2026/05/Diretrizes-SBOC-2026-TNE-Gastrointestinal-v4-VERS%E2%94%9CaO-FINAL.pdf?_gl=1*2x4hwd*_ga*MTY1NTc5NjkwNi4xNzc3NTcxNTc4*_ga_4KRV7B3C3Z*cZE3ODA5MjcwOTAKbzYkZzEkdDE3ODA5Mjc1NjlkajYwJGwwJGgw.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine and Adrenal Tumors. Version 1.2025. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2025. Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1448>.
7. Baudin E, Durand A, Buikhuisen W, Capdevila J, Caplin M, Deroose CM, et al. European Society of Neuroendocrine Tumors (ENETS) 2025 guidance paper for lung and thymic carcinoids. *J Neuroendocrinol.* abril de 2026;38(4):e70174. doi:10.1111/jne.70174
8. Lamarca A, Bartsch DK, Caplin M, Kos-Kudla B, Kjaer A, Partelli S, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2024 guidance paper for the management of well-differentiated small intestine neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol.* setembro de 2024;36(9):e13423. doi:10.1111/jne.13423 PubMed PMID: 38977327.
9. Rinke A, Ambrosini V, Dromain C, Garcia-Carbonero R, Haji A, Koumariannou A, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for colorectal neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol.* junho de 2023;35(6):e13309. doi:10.1111/jne.13309 PubMed PMID: 37345509.

10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cabozantinib for treating advanced neuroendocrine tumours that have progressed after systemic treatment: draft guidance consultation [Internet]. London: NICE; 2025 [citado 2026 maio 7]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11613/documents/674>.
11. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 10 de fevereiro de 2011;364(6):501–13. doi:10.1056/NEJMoa1003825
12. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 10 de fevereiro de 2011;364(6):514–23. doi:10.1056/NEJMoa1009290
13. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet*. 5 de março de 2016;387(10022):968–77. doi:10.1016/S0140-6736(15)00817-X PubMed PMID: 26703889.
14. Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, Fisher G, Jaffe D, Haller DG, et al. Future Directions in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Consensus Report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor Clinical Trials Planning Meeting. *J Clin Oncol*. 1º de março de 2011;29(7):934–43. doi:10.1200/JCO.2010.33.2056
15. Singh S, Hope TA, Bergsland EB, Bodei L, Bushnell DL, Chan JA, et al. Consensus report of the 2021 National Cancer Institute neuroendocrine tumor clinical trials planning meeting. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 7 de setembro de 2023;115(9):1001–10. doi:10.1093/jnci/djad096
16. Singh S, Halperin D, Myrehaug S, Herrmann K, Pavel M, Kunz PL, et al. [177Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2–3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet*. 29 de junho de 2024;403(10446):2807–17. doi:10.1016/S0140-6736(24)00701-3 PubMed PMID: 38851203.
17. Suciu S, Eggermont AMM, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C, et al. Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II–III Melanoma Adjuvant Therapy. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1º de janeiro de 2018;110(1):87–96. doi:10.1093/jnci/djx133
18. Bujkiewicz S, Ciani O, Heeg B, Lee D, Kusel JM, Thorlund K, et al. Methods for Evaluation of Surrogate Endpoints for Health Technology Assessment Decision Making: A Good Practices Report of an ISPOR Task Force. *Value Health*. 1º de maio de 2026;29(5):711–24. doi:10.1016/j.jval.2026.01.020
19. Dasgupta A, Dhingra N, Stinchcombe T, Thottassery JV. Progression-free survival as surrogate endpoint for overall survival in NSCLC trials of anti PD-1 and anti PD-L1 agents and the impact of line of treatment. *J Clin Oncol*. 20 de maio de 2018;36(15_suppl):e21135–e21135. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e21135
20. Belin L, Tan A, De Rycke Y, Dechartres A. Progression-free survival as a surrogate for overall survival in oncology trials: a methodological systematic review. *Br J Cancer*. maio de 2020;122(11):1707–14. doi:10.1038/s41416-020-0805-y
21. Imaoka H, Sasaki M, Takahashi H, Hashimoto Y, Ohno I, Mitsunaga S, et al. Progression-free survival as a surrogate endpoint in advanced neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer*. setembro de 2017;24(9):475–83. doi:10.1530/ERC-17-0197 PubMed PMID: 28684542.

22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. Vinik AI, Woltering EA, Warner RRP, Caplin M, O’Dorisio TM, Wiseman GA, et al. NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas*. agosto de 2010;39(6):713–34. doi:10.1097/MPA.0b013e3181ebaffd PubMed PMID: 20664471.
27. Younes RN. Neuroendocrine tumors: a registry of 1000 patients. *Rev Assoc Médica Bras*. agosto de 2008;54:305–7. doi:https://doi.org/10.1590/S0104-42302008000400014
28. Killock D. CABINET presents cabozantinib as a new treatment option for NETs. *Nat Rev Clin Oncol*. novembro de 2024;21(11):766–766. doi:10.1038/s41571-024-00949-0
29. Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda. Cabometyx® (cabozantinibe), comprimidos revestidos 20 mg, 40 mg e 60 mg [bula de medicamento]. MS – 1.6977.0004. São Paulo (BR): Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda; 2026 mar 16 [citado 2026 jun 08]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=CABOMETYX>.
30. Ameri P, Ferone D. Diffuse Endocrine System, Neuroendocrine Tumors and Immunity: What’s New? *Neuroendocrinology*. 2012;95(4):267–76. doi:10.1159/000334612
31. 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 PubMed PMID: 29721198; PubMed Central PMCID: PMC5922392.
32. 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
33. 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
34. 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
35. Hofland J, Kaltsas G, De Herder WW. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Rev*. 1º de abril de 2020;41(2):371–403. doi:10.1210/endrev/bnz004
36. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 1º de outubro de 2017;3(10):1335. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0589

37. Canadian Cancer Society. Risk factors for neuroendocrine tumours [Internet]. Toronto: Canadian Cancer Society; 2025 [citado 2 maio 2025]. Disponível em: <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/neuroendocrine-tumours/risks>.
38. Leoncini E, Carioli G, La Vecchia C, Boccia S, Rindi G. Risk factors for neuroendocrine neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. janeiro de 2016;27(1):68–81. doi:10.1093/annonc/mdv505
39. Genus TSE, Bouvier C, Wong KF, Srirajaskanthan R, Rous BA, Talbot DC, et al. Impact of neuroendocrine morphology on cancer outcomes and stage at diagnosis: a UK nationwide cohort study 2013–2015. *Br J Cancer*. 26 de novembro de 2019;121(11):966–72. doi:10.1038/s41416-019-0606-3
40. Silveira F, Basile ML, Kuga FS, Próspero JD, Paes RAP, Bernardi FDC. Neuroendocrine tumors: An epidemiological study of 250 cases at a tertiary hospital. *Rev Assoc Médica Bras*. outubro de 2017;63:856–61. doi:<https://doi.org/10.1590/1806-9282.63.10.856>
41. 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
42. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. março de 2004;11(1):1–18. doi:10.1677/erc.0.0110001 PubMed PMID: 15027882.
43. Fernandes CJ, Leung G, Eads JR, Katona BW. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Gastroenterol Clin North Am*. setembro de 2022;51(3):625–47. doi:10.1016/j.gtc.2022.06.002
44. Chan J, Kulke M. Systemic therapy for metastatic well-differentiated low-grade (G1) and intermediate-grade (G2) gastrointestinal neuroendocrine tumors. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. 2025. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-metastatic-well-differentiated-low-grade-g1-and-intermediate-grade-g2-gastrointestinal-neuroendocrine-tumors?search=gep-net&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=.
45. Chan J, Kulke M, Clancy TE. Systemic therapy of metastatic well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-of-metastatic-well-differentiated-pancreatic-neuroendocrine-tumors?search=tumor%20neuroend%3%B3crino%20tratamento&source=search_result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&display_rank=3#H90693969.
46. 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
47. Herrera-Martínez AD, Hofland J, Hofland LJ, Brabander T, Eskens FALM, Gálvez Moreno MA, et al. Targeted Systemic Treatment of Neuroendocrine Tumors: Current Options and Future Perspectives. *Drugs*. janeiro de 2019;79(1):21–42. doi:10.1007/s40265-018-1033-0
48. Gomes-Porras M, Cárdenas-Salas J, Álvarez-Escolá C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: a Review. *Int J Mol Sci*. 29 de fevereiro de 2020;21(5):1682. doi:10.3390/ijms21051682 PubMed PMID: 32121432; PubMed Central PMCID: PMC7084228.
49. Cella CA, Cazzoli R, Fazio N, De Petro G, Gaudenzi G, Carra S, et al. Cabozantinib in neuroendocrine tumors: tackling drug activity and resistance mechanisms. *Endocr Relat Cancer*. 15 de setembro de 2023;30(12):e230232. doi:10.1530/ERC-23-0232
50. Thomas CF, Jett JR, Strosberg JR. Lung neuroendocrine (carcinoid) tumors: Treatment and prognosis. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. Disponível em:

- https://www.uptodate.com/contents/lung-neuroendocrine-carcinoid-tumors-treatment-and-prognosis?search=tumores%20neuroend%C3%B3crinos%20pulmonar&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2#H1143202982.
51. Dickens E, Ahmed S. Principles of cancer treatment by chemotherapy. *Surg Oxf*. 2018;36(3):134–8.
 52. Sorbye H, Strosberg JR. Well-differentiated high-grade (G3) gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/well-differentiated-high-grade-g3-gastroenteropancreatic-neuroendocrine-tumors?sectionName=MANAGEMENT%20OF%20METASTATIC%20DISEASE&search=tumor%20neuroend%C3%B3crino%20tratamento&topicRef=16901&anchor=H441838886&source=see_link#H3581315135.
 53. Shoushtari AN, Johnson DB. Principles of cancer immunotherapy. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/principles-of-cancer-immunotherapy?search=immunotherapy&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H433770116.
 54. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 1º de julho de 2020;31(7):844–60. doi:10.1016/j.annonc.2020.03.304 PubMed PMID: 32272208.
 55. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Índice de priorização de medicamentos [Internet]. São Paulo: SBOC; 2025 [citado 2026 jun 11]. Disponível em: <https://sboc.org.br/audiencias-e-consultas-publicas/indice-de-priorizacao-de-medicamentos/>.
 56. Naraev BG, Mailman J, Halfdanarson TR, Soares HP, Mittra ES, Hallet J. Consideration of quality of life in the treatment decision-making for patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Expert Rev Anticancer Ther*. junho de 2023;23(6):601–15. doi:10.1080/14737140.2023.2207829 PubMed PMID: 37158050.
 57. O’Rorke MA, Xu T, DeCook RR, McDowell BD, Gryzlak BM, Rudzianski NJ, et al. Quality of life and care experiences in a US multi-institutional neuroendocrine tumor cohort. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 10 de março de 2026;djag069. doi:10.1093/jnci/djag069
 58. Haugland T, DeVon HA. Symptoms, Psychosocial Factors, and Health-Related Quality of Life in Patients With Neuroendocrine Tumors: An Integrative Review. *Cancer Nurs*. julho de 2019;42(4):E36–46. doi:10.1097/NCC.0000000000000614
 59. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 17 de julho de 2014;371(3):224–33. doi:10.1056/NEJMoa1316158
 60. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1º de outubro de 2009;27(28):4656–63. doi:10.1200/JCO.2009.22.8510 PubMed PMID: 19704057.
 61. Chhajlani S, Kuiper J, Beutels P, Borbath I, Dercksen W, Deroose CM, et al. Somatostatin analogue continuation upon progression in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour (SAUNA trial): a randomised controlled trial protocol. *BMJ Open*. 3

- de julho de 2025;15(7):e099996. doi:10.1136/bmjopen-2025-099996 PubMed PMID: 40615151; PubMed Central PMCID: PMC12226938.
62. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Rol de procedimentos e eventos em saúde: Anexo II - Diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar (RN 465/2021 e suas alterações) [Internet]. 2021 [citado 2025 Jul 8]. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-deve-cobrir/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_tea.br_RN473_RN477_RN478_RN480_RN513_RN536_RN537_RN538_RN539_RN540_RN541_RN542_RN544_546_550_553_571.pdf.
 63. Kulke MH, Benson AB, Dasari A, Huynh L, Cai B, Totev T, et al. Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Advanced Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors (GI NET): A Multicenter Retrospective Chart Review Study. *The Oncologist*. 1º de agosto de 2019;24(8):1056–65. doi:10.1634/theoncologist.2018-0519
 64. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves cabozantinib for adults and pediatric patients 12 years of age and older with pNET and epNET [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2025 Mar 26 [citado 2025 Jul 8]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-cabozantinib-adults-and-pediatric-patients-12-years-age-and-older-pnet-and-epnet>.
 65. Yu S, Quinn D, Dorff T. Clinical use of cabozantinib in the treatment of advanced kidney cancer: efficacy, safety, and patient selection. *OncoTargets Ther*. setembro de 2016;Volume 9:5825–37. doi:10.2147/OTT.S97397
 66. Cochin V, Gross-Goupil M, Ravaud A, Godbert Y, Le Moulec S. Cabozantinib : modalités d'action, efficacité et indications. *Bull Cancer (Paris)*. maio de 2017;104(5):393–401. doi:10.1016/j.bulcan.2017.03.013
 67. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 28 de agosto de 2019;l4898. doi:10.1136/bmj.l4898
 68. Munn Z, Barker TH, Moola S, Tufanaru C, Stern C, McArthur A, et al. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. *JBI Database Syst Rev Implement Rep*. 23 de setembro de 2019. doi:10.11124/JBISRI-D-19-00099
 69. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, organizadores. GRADE handbook [Internet]. 2013. Disponível em: <https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html>.
 70. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 de março de 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71 PubMed PMID: 33782057; PubMed Central PMCID: PMC8005924.
 71. 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.
 72. Dueck AC, Fruth B, Geyer SM, Zemla T, Pulsipher S, Ou FS, et al. Health-related quality of life (HRQOL) in the phase 3 trial of cabozantinib vs placebo for advanced neuroendocrine tumors (NET) after progression on prior therapy (CABINET, Alliance A021602). *J Clin Oncol*. junho de 2025;43(16_suppl):4020–4020. doi:10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.4020

73. Strosberg JR, Zemla TJ, Geyer SM, Knopp MV, Behr S, Pulsipher S, et al. Efficacy and safety of cabozantinib for advanced gastrointestinal (GI) neuroendocrine tumors (NET) after progression on prior therapy: Subgroup analysis of the phase 3 CABINET trial (Alliance A021602). *J Clin Oncol*. fevereiro de 2025;43(4_suppl):666–666. doi:10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.666
74. National Library of Medicine (US). ClinicalTrials.gov [Internet]. Identifier NCT01466036, Cabozantinib (XL184) in Patients With Advanced Pancreatic Neuroendocrine and Carcinoid Tumors; 2011 Oct 27 [atualizado 2023 Aug 30; citado 2025 May 3]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01466036>.
75. Canadian Drug Agency. Cabozantinib: recommendation report [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Drug Agency; 2025 [citado 2026 maio 7]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PX0378-Cabozantinib_Recommendation.pdf.
76. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). PBAC update: July 2025 meeting [Internet]. Canberra: Australian Government Department of Health and Aged Care; 2025 [citado 2026 maio 7]. Disponível em: <https://m3.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-updates/PBAC-Update-July-2025-meeting.docx>.
77. Belgian Health Care Knowledge Centre. Aanvraag tot wijziging van de vergoedingsmodaliteiten van CABOMETYX II 20 mg, 30 filmomhulde tabletten (0139679605), CABOMETYX II 40 mg, 30 filmomhulde tabletten (0139680005), CABOMETYX II 60 mg, 30 filmomhulde tabletten (0139690104). Brussel: Belgian Health Care Knowledge Centre; 2026 Jul 4.
78. Scottish Medicines Consortium (SMC). Medicines advice [Internet]. Glasgow (UK): SMC; [citado 2025 maio 3]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/>.
79. Haute Autorité de Santé (HAS). Accueil [Internet]. Saint-Denis (FR): HAS; [citado 2025 maio 3]. Disponível em: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2986129/en/home.

APÊNDICE 1

Endosso de especialistas médicos e associações.

INCORPORAÇÃO DO CABOZANTINIBE AO ROL DA ANS

Tratamento de Tumores Neuroendócrinos (TNE) Bem Diferenciados, Avançados e Progressivos

15 de junho de 2026

À Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)

À Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde (COSAÚDE)

Assunto: Manifestação técnica em prol da incorporação do medicamento **Cabozantinibe** para o tratamento de pacientes adultos com Tumores Neuroendócrinos (TNE) de origem pancreática (pTNE) ou extrapancreática (epTNE), bem diferenciados, localmente avançados ou metastáticos, que apresentaram progressão de doença após terapia sistêmica prévia.

Na qualidade de médica oncologista clínica com atuação no manejo de neoplasias gastrointestinais e neuroendócrinas, submeto esta análise técnica fundamentada nos mais recentes preceitos da Medicina Baseada em Evidências (MBE) com o objetivo de demonstrar a necessidade premente de ampliação do arsenal terapêutico disponível no sistema de saúde suplementar brasileiro, visando garantir o acesso a terapias que comprovadamente alteram o desfecho clínico de uma população com limitadas opções de resgate.

Os Tumores Neuroendócrinos (TNE) representam um grupo heterogêneo de neoplasias que, apesar de muitas vezes apresentarem comportamento indolente, evoluem invariavelmente para estados avançados e refratários. Atualmente, o padrão de tratamento para doença avançada envolve o uso de análogos de somatostatina (SSA), inibidores da via mTOR (everolimo), inibidores de tirosina quinase (sunitinibe — restrito a pTNE) e a Terapia com Radionuclídeos de Receptores de Somatostatina (PRRT). Entretanto, observa-se uma lacuna terapêutica crítica para pacientes que progridem após linhas iniciais de tratamento. A escassez de opções eficazes de tratamento resulta em um prognóstico desfavorável e na deterioração acelerada da qualidade de vida. A introdução de um inibidor multialvo de tirosina quinase (TKI), como o Cabozantinibe, oferece um mecanismo de ação distinto e necessário para superar a resistência tumoral adquirida.

Evidências de Eficácia: O Estudo de Fase III CABINET

A fundamentação científica para esta solicitação baseia-se nos resultados robustos do estudo clínico de fase III **CABINET**. Trata-se de estudo multicêntrico, duplo-cego e randomizado que avaliou a eficácia do Cabozantinibe em comparação ao placebo em pacientes com TNE que progrediram após pelo menos uma linha de terapia sistêmica cuja condução foi interrompida precocemente dados os resultados de eficácia demonstrados.

Os dados demonstraram um benefício estatisticamente significativo e clinicamente relevante no desfecho primário de Sobrevida Livre de Progressão (SLP), conforme detalhado abaixo:

Coorte de Pacientes	SLP Mediana (Cabozantinibe)	SLP Mediana (Placebo)	Hazard Ratio (HR)
TNE Pancreático (pTNE)	13,8 meses	4,4 meses	HR = 0,23 (IC 95%: 0,12–0,42; p < 0,001)

TNE Extrapaneocrático (epTNE)	8,4 meses	3,9 meses	HR = 0,38 (IC 95%: 0,25–0,59; p < 0,001)
-------------------------------	-----------	-----------	--

É importante salientar que a magnitude do benefício observada, especialmente o *Hazard Ratio* de 0,23 na coorte pancreática, é raramente atingida em estudos de oncologia para tumores sólidos avançados. Tais resultados indicam uma redução de **77%** no risco de progressão para pTNE e de **62%** para epTNE, consolidando o Cabozantinibe como potencial opção padrão de cuidado pós-progressão.

É imperativo ressaltar que, em patologias de crescimento tipicamente lento (embora progressivo) como os TNEs bem diferenciados, a **Sobrevida Livre de Progressão (SLP)** é reconhecida por agências regulatórias internacionais (como FDA e EMA) e por sociedades científicas como um desfecho primário robusto e clinicamente relevante. A estabilização da doença e o prolongamento do tempo até a próxima linha de tratamento são objetivos terapêuticos fundamentais, impactando no controle de doença e qualidade de vida dos pacientes.^{al} do est

Embora os dados de Sobrevida Global (SG) ainda não estejam maduros — o que é esperado dada a longa história natural da doença e o *crossover* permitido no estudo — a magnitude do ganho em SLP e o perfil de segurança manejável justificam a adoção imediata da tecnologia, sem a necessidade de aguardar a maturidade da SG para a tomada de decisão regulatória.

Atualizações de Diretrizes e Consenso Internacional

O reconhecimento da eficácia do Cabozantinibe já se reflete nas principais diretrizes oncológicas mundiais. As diretrizes clínicas em Oncologia NCCN recomenda o uso de tal medicação em cenário já citado e mais recentemente, a **European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)** incluiu o Cabozantinibe em suas atualizações terapêuticas, com recomendação específica para o tratamento de TNE de pulmão e timo, áreas onde as opções sistêmicas são historicamente limitadas.

Ademais, o posicionamento de agências regulatórias internacionais demonstra uma tendência favorável à incorporação desta tecnologia:

- **Estados Unidos (FDA):** Aprovação para o tratamento de tumores neuroendócrinos bem diferenciados, pancreáticos e extrapancreáticos, irresssecáveis, localmente avançados ou metastáticos, após progressão à terapias prévias.
- **Canadá (CDA-AMC):** Recomendação de incorporação com reembolso condicionado à melhoria da relação de custo-efetividade.
- **Austrália (PBAC):** Recomendação favorável para o tratamento de TNE pancreático e extrapancreático bem diferenciado após progressão.
- **Bélgica (KCE):** Parecer favorável para o reembolso em pacientes adultos após falha de pelo menos uma terapia sistêmica prévia.
-

Conclusão e Pleito

Diante do exposto, a incorporação do Cabozantinibe ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS é uma medida de justiça terapêutica e equidade. A evidência científica derivada do estudo CABINET é inequívoca quanto ao benefício clínico, preenchendo uma necessidade médica urgente para pacientes brasileiros que, até o momento, carecem de alternativas eficazes após a falha das terapias convencionais.

Solicito, portanto, que esta comissão avalie favoravelmente a inclusão desta tecnologia, permitindo que os beneficiários da saúde suplementar tenham acesso ao tratamento que representa o atual estado da arte para Tumores Neuroendócrinos avançados.

Atenciosamente,

Documento assinado digitalmente
 **FLORA DE MORAES LINO DA SILVA**
Data: 16/06/2026 00:46:28-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Flora de Moraes Lino da Silva

CRM 52.970.52-2 / RJ

Oncologista clínica na Rede Américas e Divisão de pesquisa clínica e desenvolvimento tecnológico do Instituto nacional de câncer (INCA).

Membro do SBOC, ASCO, ESMO e GTG (Grupo Brasileiro de tumores gastrointestinais).

Local e data: Rio de Janeiro, 15 de junho de 2026

Nota: Esta manifestação baseia-se em dados científicos públicos e diretrizes internacionais vigentes até a presente data, visando exclusivamente o benefício clínico dos pacientes e o aprimoramento das políticas de saúde suplementar e foi realizada de maneira independente e voluntária.

À Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS

Assunto: Solicitação de incorporação de cabozantinibe ao Rol da ANS para tumores neuroendócrinos avançados previamente tratados

Prezados(as) Senhores(as),

Venho, por meio desta, solicitar a avaliação e incorporação do cabozantinibe ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS para o tratamento de pacientes adultos com tumores neuroendócrinos pancreáticos e extra-pancreáticos bem diferenciados, irresssecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados.

A solicitação se fundamenta na existência de necessidade médica não atendida nessa população. Tumores neuroendócrinos avançados frequentemente apresentam curso prolongado, porém com progressão cumulativa após terapias disponíveis, incluindo análogos de somatostatina, everolimo, sunitinibe em TNE pancreático, quimioterapia e terapia com radionuclídeo quando aplicável. Após progressão, especialmente em tumores extra-pancreáticos, as opções sistêmicas efetivas são limitadas.

O principal fundamento científico é o estudo fase III CABINET, publicado no New England Journal of Medicine, que avaliou cabozantinibe versus placebo em pacientes com tumores neuroendócrinos avançados, progressivos e previamente tratados. No coorte de TNE pancreático, a mediana de sobrevida livre de progressão foi de 13,8 meses com cabozantinibe versus 4,4 meses com placebo. No coorte de TNE extra-pancreático, a mediana de SLP foi de 8,4 meses versus 3,9 meses, respectivamente.

Além disso, o benefício foi observado em uma doença biologicamente heterogênea, incluindo tumores de diferentes sítios primários, reforçando o papel do cabozantinibe como opção sistêmica de amplo espectro em TNEs bem diferenciados progressivos.

A incorporação também encontra respaldo regulatório internacional. Em 26 de março de 2025, a FDA aprovou cabozantinibe para pacientes com TNE pancreático ou extra-pancreático bem diferenciado, irresssecável, localmente avançado ou metastático, previamente tratado. No Brasil, a bula profissional vigente já contempla a indicação.

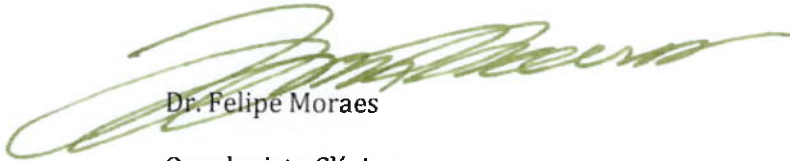
Do ponto de vista clínico, a incorporação ao Rol da ANS se justifica pelos seguintes pontos:

1. Evidência robusta de fase III, randomizada.
2. Benefício consistente em TNE pancreático e extra-pancreático.
3. Tratamento oral.
4. Mecanismo racional via VEGFR, MET e AXL.
5. Perfil de toxicidade conhecido e manejável.

6. Alinhamento com aprovações regulatórias e diretrizes internacionais.

Assim, a não cobertura do cabozantinibe cria uma lacuna assistencial relevante para pacientes com tumores neuroendócrinos avançados que já esgotaram ou progrediram às opções disponíveis.

Atenciosamente,

A handwritten signature in green ink, appearing to read 'Felipe Moraes', is positioned above the printed name and title.

Dr. Felipe Moraes

Oncologista Clínico

Referências

1. Chan JA, et al. N Engl J Med. 2025.
2. FDA approval notice, 2025.
3. CABOMETYX bula profissional.
4. Alliance for Clinical Trials in Oncology.
5. NCCN Guidelines 2025.

Como oncologista com atuação em tumores torácicos e neoplasias raras, gostaria de destacar a importância do cabozantinibe para pacientes com tumores neuroendócrinos pulmonares avançados. Trata-se de uma doença rara, frequentemente diagnosticada em pacientes relativamente jovens e com potencial de evolução prolongada ao longo dos anos. Diferentemente de outros tumores pulmonares, muitos desses pacientes convivem com a doença por longos períodos, tornando fundamental a disponibilidade de múltiplas opções terapêuticas capazes de prolongar o controle tumoral e preservar a qualidade de vida.

Apesar dos avanços obtidos com análogos da somatostatina, everolimo e terapia com radioligantes, ainda existe uma necessidade importante de novas alternativas após progressão da doença. Nesse cenário, os resultados observados com cabozantinibe representam um avanço relevante, ampliando as possibilidades terapêuticas para uma população historicamente carente de opções de tratamento.

Em tumores neuroendócrinos pulmonares, a demonstração de benefício em sobrevida global é particularmente desafiadora. Além da raridade da doença, esses pacientes frequentemente recebem múltiplas linhas de tratamento ao longo de muitos anos, o que dificulta a demonstração de diferenças estatisticamente significativas nesse desfecho. Entretanto, essa limitação metodológica não reduz a importância clínica de estratégias capazes de retardar a progressão da doença e prolongar períodos de estabilidade.

Na prática diária, o tempo adicional conquistado com controle tumoral possui um significado que vai muito além dos números apresentados em estudos clínicos. Esse tempo permite que pacientes continuem exercendo suas atividades, convivendo com suas famílias e participando de momentos importantes de suas vidas. Permite acompanhar o crescimento dos filhos, celebrar conquistas pessoais, realizar projetos e construir memórias que talvez não fossem possíveis na ausência de opções terapêuticas eficazes.

Mais do que tratar uma doença rara, buscamos oferecer aos nossos pacientes a oportunidade de viver mais e melhor, transformando progressivamente essas neoplasias em condições cada vez mais controláveis ao longo do tempo. Nesse contexto, considero o cabozantinibe uma importante adição ao arsenal terapêutico disponível para pacientes com tumores neuroendócrinos pulmonares avançados.

Atenciosamente,

Dr. Flávio Augusto Ferreira da Silva

Oncologista Clínico

Hospital de Câncer de Barretos – Hospital de Amor



Documento assinado digitalmente

FLAVIO AUGUSTO FERREIRA DA SILVA

Data: 16/06/2026 00:00:41-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>



To:

Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)

Comissão de Atualização de Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde (COSAÚDE)

Feb 14, 2026

Subject: Support for Expanding Access to Additional Evidence-Based Treatment Options for Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors in Brazil

Dear Members of COSAÚDE,

On behalf of the Neuroendocrine Cancer Foundation (NCF), we respectfully submit this letter in support of efforts to expand access to additional evidence-based treatment options for patients with advanced neuroendocrine tumors (NETs) in Brazil.

The Neuroendocrine Cancer Foundation is a U.S.-based nonprofit organization dedicated to improving outcomes for individuals affected by neuroendocrine cancer through patient education, advocacy, and support. Through our educational programs, support services, digital resources, and outreach efforts, we serve a community of more than 14,000 patients, caregivers, healthcare professionals, and advocates. Our mission brings us into regular contact with individuals and families navigating the challenges of living with advanced neuroendocrine tumors and provides us with a unique perspective on the unmet needs that remain within this rare cancer community.

Although important advances have been made in the treatment of NETs over the past decade, many patients with advanced disease ultimately experience progression despite currently available therapies, including somatostatin analogs, targeted therapies, and peptide receptor radionuclide therapy (PRRT). For these patients, treatment options become increasingly limited, creating a significant unmet medical need.

Patients with advanced neuroendocrine tumors often live with their disease for many years and frequently require multiple lines of therapy over the course of treatment. Access to effective sequential treatment options is therefore critically important. Additional therapies that can delay disease progression may help preserve quality of life, maintain independence, reduce symptom burden, and extend the time before more intensive interventions or palliative care become necessary.



NCF.net



P.O. Box 370466
Denver, CO 80237



info@ncf.net

The Neuroendocrine Cancer Foundation is well acquainted with the evidence supporting cabozantinib in advanced NETs. We were present when the Phase III CABINET study results were first presented at the 2023 ESMO Congress and when the updated findings were presented at the 2024 ESMO Congress. We have also had the opportunity to interview the study's principal investigator and educate the patient community about the study's findings and their potential implications for individuals living with advanced neuroendocrine tumors.

The CABINET trial, conducted by the Alliance for Clinical Trials in Oncology and sponsored by the U.S. National Cancer Institute, demonstrated a statistically significant improvement in progression-free survival among patients with previously treated advanced pancreatic and extra-pancreatic neuroendocrine tumors. Importantly, the study included patients who had already received other established therapies, reflecting the real-world need for effective treatment options later in the disease course.

From our interactions with patients and caregivers around the world, we consistently hear concerns about what options remain when currently available therapies are no longer effective. For many individuals living with advanced NETs, access to additional evidence-based treatments can represent an important opportunity to maintain disease control and quality of life.

We recognize that health technology assessment decisions require careful evaluation of clinical evidence, patient needs, and healthcare system considerations. We also appreciate the thoughtful work being undertaken by Brazilian stakeholders and health authorities to assess treatment options for people living with neuroendocrine tumors.

As an organization dedicated to improving the lives of individuals affected by neuroendocrine cancer worldwide, the Neuroendocrine Cancer Foundation supports efforts to address the ongoing unmet needs of patients with advanced NETs and to expand access to evidence-based therapies that may provide meaningful clinical benefit for this patient population.

Thank you for your consideration and for your commitment to improving care for individuals living with neuroendocrine tumors in Brazil.

Sincerely,



Lisa Yen, ACNP-BC, NBHWC
Director of Programs and Outreach
Neuroendocrine Cancer Foundation



NCF.net



P.O. Box 370466
Denver, CO 80237



info@ncf.net

Os endossos abaixo estão identificados como apoio à Consulta Pública nº 166, o que ocorreu por um engano no momento da elaboração. No entanto, esclarecemos que os documentos são atuais e inéditos, e referem-se ao apoio dos profissionais à presente submissão, conforme datação das cartas.

6 de Junho, 2026

Assunto: Apoio à Incorporação do Levomalato de Cabozantinibe para Tumores Neuroendócrinos Bem Diferenciados Previamente Tratados

À

Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)

Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – COSAÚDE

Prezados(as) Senhores(as),

Venho, por meio desta, na qualidade de médica oncologista com atuação clínica, acadêmica e em pesquisa dedicada aos **tumores neuroendócrinos**, contribuir tecnicamente para a **Consulta Pública nº 166**. Atuo em programa oncológico acadêmico especializado nos Estados Unidos, com envolvimento contínuo em iniciativas internacionais voltadas ao desenvolvimento de diretrizes clínicas, pesquisa cooperativa e definição de prioridades terapêuticas nessa área. Nesse contexto, participo de sociedades científicas e grupos de trabalho dedicados aos tumores neuroendócrinos, incluindo a **North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS)**, a **HealingNET Foundation**, o **NET Task Force do GI Steering Committee do National Cancer Institute (NCI)** e o **Painel de Tumores Neuroendócrinos do National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**.

Com base nessa experiência, apresento considerações técnicas referentes à proposta de incorporação do **levomalato de cabozantinibe** para o tratamento de pacientes adultos com **tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados**, conforme avaliado no âmbito desta Consulta Pública.

Esta manifestação reflete minha avaliação profissional e experiência clínica no tratamento de tumores neuroendócrinos e não representa posicionamento institucional da University of Utah, Huntsman Cancer Institute, NCCN, NCI ou demais organizações às quais sou afiliada.

1. Contexto Clínico e Necessidade Médica Não Atendida

Os tumores neuroendócrinos constituem um **grupo raro e biologicamente heterogêneo de neoplasias**, frequentemente diagnosticadas em estágios avançados. Embora muitos apresentem crescimento lento, tratam-se de doenças **crônicas e incuráveis na fase metastática**, para as quais as **opções terapêuticas tornam-se progressivamente limitadas após a falha das terapias padrão**.

Nesse cenário, o tratamento tem caráter predominantemente paliativo, com foco no **controle da progressão tumoral, preservação da qualidade de vida e prolongamento da sobrevida**. Em linhas terapêuticas subsequentes, particularmente após progressão a múltiplas terapias sistêmicas, observa-se uma **necessidade médica não atendida**, amplamente reconhecida por sociedades científicas e grupos cooperativos internacionais dedicados ao estudo desses tumores raros.

2. Evidências Clínicas: Estudo CABINET

O **Relatório de Análise Crítica (RAC – UAT 179)** identifica que as principais evidências clínicas para o uso do cabozantinibe nessa indicação derivam do ensaio clínico randomizado de fase III **CABINET**, estudo multicêntrico, controlado por placebo e conduzido de forma independente, interrompido precocemente após recomendação do comitê de monitoramento de dados em razão da eficácia observada.

O estudo avaliou duas coortes independentes de pacientes adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, previamente tratados:

Tumores neuroendócrinos extrapancreáticos (n = 203):

- Sobrevida livre de progressão (SLP) mediana: 8,4 meses versus 3,9 meses com placebo
- Hazard ratio para progressão ou morte: 0,38 (IC 95%: 0,25–0,59; $p < 0,001$)
- Taxa de resposta objetiva: 5% versus 0%

Tumores neuroendócrinos pancreáticos (n = 95):

- SLP mediana: 13,8 meses versus 4,4 meses com placebo
- Hazard ratio para progressão ou morte: 0,23 (IC 95%: 0,12–0,42; $p < 0,001$)
- Taxa de resposta objetiva: 19% versus 0%

Esses resultados demonstram **benefício consistente em controle da progressão da doença**, em ambas as populações estudadas, em um cenário de tratamento pós-progressão com alternativas terapêuticas limitadas.

3. Interpretação dos Desfechos em Doença Indolente

Em tumores neuroendócrinos bem diferenciados, a **demonstração de benefício em sobrevida global é inerentemente desafiadora**, em razão do curso indolente da doença, do longo tempo de seguimento necessário, da heterogeneidade tumoral e da utilização de múltiplas terapias subsequentes, incluindo crossover em ensaios clínicos.

Nesse contexto, **ganhos em sobrevida livre de progressão representam um desfecho clinicamente relevante**, pois refletem tempo adicional de controle da doença, atraso de complicações relacionadas à progressão tumoral e preservação funcional do paciente. Assim, a ausência de significância estatística em sobrevida global não deve ser interpretada como ausência de benefício clínico nesse cenário específico.

4. Aprovação Regulatória e Diretrizes Clínicas

Com base nos resultados do estudo CABINET, o cabozantinibe foi aprovado pela **Food and Drug Administration** para o tratamento de tumores neuroendócrinos bem diferenciados, pancreáticos e

extrapancreáticos, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, após progressão a terapias prévias.

As **Diretrizes Clínicas em Oncologia do NCCN** recomendam o cabozantinibe como **opção terapêutica** para pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados em cenário de progressão após terapias previamente utilizadas, incluindo análogos de somatostatina, everolimo, sunitinibe ou terapia com radionuclídeos receptores de peptídeos (PRRT). Essas recomendações refletem um processo estruturado de revisão de evidências e consenso especializado amplamente adotado no contexto internacional.

5. Perfil de Segurança

O RAC descreve que o perfil de segurança do cabozantinibe é consistente com o previamente observado em outras indicações oncológicas. No estudo CABINET, eventos adversos grau ≥ 3 ocorreram em aproximadamente 62–65% dos pacientes tratados com cabozantinibe, em comparação com 23–27% no grupo placebo.

Os eventos adversos mais frequentemente observados incluíram hipertensão, fadiga, diarreia e eventos tromboembólicos. Ajustes de dose foram frequentes e permitiram a continuidade do tratamento em parcela significativa dos pacientes, com taxas de descontinuação por eventos adversos variando entre 20% e 31%. Esse perfil é considerado **maneável em ambientes de prática clínica especializada**.

6. Aplicabilidade Clínica e Contexto Brasileiro

A população incluída no estudo CABINET reflete um cenário clínico cada vez mais frequente na prática atual: pacientes que progrediram após terapias sistêmicas previamente disponíveis, incluindo PRRT e terapias-alvo. Com a ampliação do uso de PRRT em linhas iniciais para pacientes com maior carga tumoral, observa-se uma necessidade crescente de opções eficazes após progressão.

Adicionalmente, o cabozantinibe já se encontra incorporado ao Rol da ANS para outras indicações oncológicas, o que pode facilitar aspectos logísticos e regulatórios relacionados à sua eventual implementação, sem necessidade de criação de novos fluxos assistenciais.

7. Considerações sobre Avaliação Econômica

O RAC aponta incertezas relacionadas à avaliação econômica e ao impacto orçamentário. Entretanto, a população elegível proposta é **restrita, previamente tratada e numericamente limitada**, característica comum em doenças raras.

Em avaliações de tecnologias para doenças raras e progressivas, a literatura de Avaliação de Tecnologias em Saúde reconhece a importância de considerar, além dos custos, o **contexto clínico, a ausência de alternativas terapêuticas eficazes e o valor do controle da doença ao longo do tempo**, especialmente quando os desfechos tradicionais apresentam limitações inerentes ao curso da doença.

As recomendações favoráveis emitidas por agências de avaliação de tecnologias em saúde do Canadá, Austrália e Bélgica demonstram que, mesmo diante das incertezas inerentes às doenças raras, diferentes sistemas de saúde concluíram que o benefício clínico do cabozantinibe justifica sua disponibilização para pacientes previamente tratados.

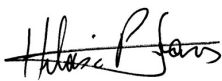
8. Consideração Pessoal no Contexto Ético do Cuidado

Além da experiência clínica e científica, trago também uma perspectiva pessoal como familiar de pacientes com neoplasias oncológicas indolentes e opções terapêuticas limitadas. Essa vivência contribuiu para uma compreensão mais aprofundada do impacto longitudinal dessas doenças, nas quais a progressão pode ser lenta, porém contínua, e as decisões terapêuticas se estendem ao longo de muitos anos. Em tumores raros como os tumores neuroendócrinos, essa experiência reforça a relevância de estratégias terapêuticas que proporcionem **controle sustentado da doença e preservação da qualidade de vida**, especialmente em cenários de progressão após múltiplas linhas de tratamento. Essa perspectiva não substitui a avaliação técnica, mas contribui para uma apreciação mais ampla do valor clínico de intervenções baseadas em evidência em doenças raras e indolentes.

9. Síntese Final

Em conjunto, as evidências disponíveis indicam que o cabozantinibe oferece **benefício clínico mensurável em controle da progressão da doença** em pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados previamente tratados, em um contexto de opções terapêuticas limitadas. Esses dados fundamentam sua consideração no processo de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, conforme os critérios técnicos avaliados pela ANS.

Atenciosamente,



Heloisa P Soares, MD, PhD

Diretora Médica, Escritório de Ensaios Clínicos

Líder, Programa de Cuidado Integrado (Destination Care) em Tumores Neuroendócrinos

Co-Líder Médica, Grupos de Pesquisa em Ensaios Clínicos em Terapias Teranósticas e Gastrointestinais

Professora Associada | Divisão de Oncologia

Huntsman Cancer Hospital | University of Utah

2000 Circle of Hope Drive | Salt Lake City, UT 84112 – EUA

Co-Coordenadora, NET Task Force, GI Steering Committee, National Cancer Institute (NCI)

Telefone: +1 (801) 585-9682 | E-mail: soareshp@gmail.com

**Carta de Contribuição Técnica à Consulta Pública CP nº 166 -
Incorporação do Cabozantinibe para Tumores Neuroendócrinos**

Assunto: Contribuição Técnica à Consulta Pública CP nº 166 / ANS - Apoio à Incorporação do Levomalato de Cabozantinibe para Tumores Neuroendócrinos Bem Diferenciados Previamente Tratados

À

Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)

Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde –
COSAÚDE

Prezados(as) Senhores(as),

Venho, por meio desta, na qualidade de médica oncologista com atuação clínica e acadêmica dedicada aos tumores neuroendócrinos, contribuir tecnicamente para a **Consulta Pública nº 166**. Sou atualmente a Chefe da Unidade de Oncologia do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Rio de Janeiro e responsável pelo ambulatório multidisciplinar de tumores neuroendócrinos na UFRJ em colaboração com a Faculdade de Medicina da UFRJ.

Também atuo como médica oncologista com áreas de concentração em tumores neuroendócrinos e de tórax na Oncologia D'Or.

Sou membro da Sociedade Europeia de Tumores Neuroendócrinos (ENETS) e da Sociedade Norte Americana de Tumores Neuroendócrinos (NANETS), nesta última já tendo participado como membro da comissão de acesso e diversidade.

Como especialista e referência na área de tumores neuroendócrinos gostaria de esclarecer que por se tratar de tumores raros e heterogêneos há uma escassez de estudos de fase III e randomizados quando comparados a outros tipos de câncer como pulmão, por exemplo.

Há também uma dificuldade para se ter dados de sobrevida global devido ao caráter mais indolente e ao crossover fazendo com que os estudos clínicos tivessem duração de quase vinte anos.

Apesar desta natureza "indolente", estes tumores são frequentemente diagnosticados em fase avançada e com metástases, nesta situação o prolongamento da progressão da doença é o objetivo principal do tratamento, além é claro da manutenção da qualidade de vida que usualmente é preservada quando evitamos a progressão da doença.

Há uma demanda não atendida no tratamento dos tumores neuroendócrinos, uma vez que existem poucas opções terapêuticas disponíveis no Brasil.

O estudo CABINET, que não irei detalhar nem repetir a robustez dos resultados inclui o cabozantinibe como mais uma opção de tratamento para pacientes com tumores neuroendócrinos. O Estudo foi a base para que o medicamento fosse aprovado por agências reguladoras dos Estados Unidos, Canada, Austrália, Bélgica, além de ter sido incluído nas recomendações da ENETS para pulmão e timo, subtipos órfãos de tratamento.

Eloá Pereira Brabo

Oncologia Clínica

CRM 52 52424-0

O cabozantinibe é uma droga oral, que o paciente toma na sua casa e minimiza idas ao centro de tratamento

A jornada do paciente com tumor neuroendócrino, além das dificuldades compartilhadas com todos os pacientes com diagnóstico de câncer, é agravada por serem portadores de doença rara com poucas opções terapêuticas.

A não incorporação do cabozantinibe penaliza os pacientes com o impedimento do acesso a um tratamento eficaz, que prolonga a vida, controla os sintomas e preserva a qualidade de vida mesmo num cenário de doença avançada.

A incorporação do cabozantinibe preencherá uma lacuna no tratamento destes pacientes. Esta solicitação de incorporação tem base científica robusta e mundialmente reconhecida, com certeza representa um grande avanço para uma doença rara e carente de opções terapêutica; e para os pacientes representa a chance de viverem mais e com doença controlada.

A disposição para maiores esclarecimentos pelo email:eloabrabo@gmail.com

Dra. Eloá Pereira Brabo
Oncologista
CRM 52.52424-0



CONTRIBUIÇÃO MÉDICA À CONSULTA PÚBLICA CP Nº 166 / ANS

Assunto: Considerações Clínicas sobre a Incorporação do Levomalato de Cabozantinibe para Pacientes com Tumores Neuroendócrinos Bem Diferenciados Previamente Tratados

À Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – COSAÚDE
Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)

Prezados membros da Comissão,

Como médica oncologista com atuação dedicada ao manejo de tumores neuroendócrinos em centro de referência nacional, venho manifestar meu apoio à incorporação do levomalato de cabozantinibe para pacientes adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados previamente tratados, objeto da Consulta Pública nº 166.

A necessidade de ampliar as opções terapêuticas

Os tumores neuroendócrinos constituem um grupo heterogêneo de neoplasias que frequentemente apresentam evolução prolongada, exigindo estratégias terapêuticas sequenciais ao longo de vários anos.

Embora tenhamos observado avanços importantes com o uso de análogos da somatostatina, everolimo, sunitinibe e terapia com radionuclídeos receptores de peptídeos (PRRT), muitos pacientes acabam apresentando progressão da doença após essas abordagens, permanecendo com alternativas terapêuticas limitadas.

Nesse cenário, a disponibilização de novas opções eficazes torna-se essencial para manter o controle tumoral e retardar a progressão da doença.

Evidências científicas que sustentam o uso do cabozantinibe

O estudo CABINET trouxe evidências robustas que reforçam o papel do cabozantinibe após falha das terapias previamente disponíveis.

Nos pacientes com tumores neuroendócrinos extrapancreáticos, observou-se:

- Sobrevida livre de progressão de 8,4 meses versus 3,9 meses
- Redução de 62% no risco de progressão ou morte (HR 0,38)

Nos tumores neuroendócrinos pancreáticos:

- Sobrevida livre de progressão de 13,8 meses versus 4,4 meses
- Redução de 77% no risco de progressão ou morte (HR 0,23)

- Taxa de resposta objetiva de 19% versus 0%

Tais resultados demonstram benefício clínico consistente em uma população que já havia recebido tratamentos padrão previamente estabelecidos.

Impacto para a prática clínica

Na experiência clínica diária, pacientes com tumores neuroendócrinos frequentemente convivem com a doença por longos períodos. Por esse motivo, o controle sustentado da progressão tumoral assume papel fundamental na manutenção da qualidade de vida e na preservação das atividades habituais dos pacientes.

Os resultados observados com o cabozantinibe oferecem uma oportunidade concreta de prolongar o benefício clínico após progressão a terapias já disponíveis, contribuindo para uma jornada terapêutica mais completa e individualizada.

Considerações finais

Diante da magnitude do benefício observado no estudo CABINET e da necessidade ainda existente de novas alternativas terapêuticas para pacientes previamente tratados, considero que a incorporação do levomalato de cabozantinibe representa um avanço relevante para o cuidado dos pacientes brasileiros com tumores neuroendócrinos bem diferenciados.

Atenciosamente,

Dra. Mila Meyer Campos Kraychete
Médica Oncologista

CRM-SP 203.289

RQE 148446 / Oncologia Clínica

Carta de Contribuição Técnica à Consulta Pública CP nº 166 - Incorporação do Cabozantinibe para Tumores Neuroendócrinos

**À Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)
Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – COSAÚDE**

Assunto: Apoio à incorporação do cabozantinibe para tumores neuroendócrinos bem diferenciados previamente tratados

Prezados membros da COSAÚDE,

Venho por meio desta manifestar apoio à incorporação do cabozantinibe para pacientes com tumores neuroendócrinos (TNE) bem diferenciados, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados.

Os tumores neuroendócrinos constituem um grupo raro e heterogêneo de neoplasias. Embora frequentemente apresentem evolução indolente, a doença metastática permanece incurável e, após progressão às terapias disponíveis, as opções terapêuticas tornam-se progressivamente limitadas. Nesse contexto, há uma necessidade clínica relevante de tratamentos capazes de prolongar o controle da doença e retardar sua progressão.

A principal evidência para o uso do cabozantinibe provém do estudo fase III CABINET, ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, conduzido em pacientes com TNE bem diferenciados previamente tratados. O estudo demonstrou benefício significativo em sobrevida livre de progressão tanto em tumores neuroendócrinos extrapancreáticos quanto pancreáticos. Nos TNE extrapancreáticos, a mediana de sobrevida livre de progressão foi de 8,4 meses versus 3,9 meses com placebo (HR 0,38; $p < 0,001$). Nos TNE pancreáticos, a mediana foi de 13,8 meses versus 4,4 meses (HR 0,23; $p < 0,001$).

Esses resultados são particularmente relevantes em uma doença na qual a demonstração de ganho em sobrevida global é frequentemente dificultada pelo curso prolongado da enfermidade, pela heterogeneidade biológica dos tumores e pelo uso de múltiplas linhas subsequentes de tratamento. Assim, o prolongamento consistente da sobrevida livre de progressão representa um desfecho clinicamente significativo para pacientes com TNE avançados.

Além disso, o cabozantinibe já recebeu aprovação regulatória internacional para essa indicação e encontra-se incorporado às diretrizes do NCCN como opção terapêutica para pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados em progressão após tratamentos prévios, incluindo análogos da somatostatina, terapias-alvo e PRRT.

Dessa forma, considerando a relevância clínica dos resultados do estudo CABINET, a carência de alternativas eficazes após progressão terapêutica e o alinhamento com recomendações internacionais baseadas em evidências, considero que a incorporação do cabozantinibe representa um avanço importante para pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados previamente tratados.

Atenciosamente,

Dra. Gabriela Freitas Chaves
Médica Oncologista Clínica
CRM MG 60232 // RQE: 46988

Belo Horizonte, 09 de Junho de 2026

**Carta de Contribuição Técnica à Consulta Pública CP no 166 -
Incorporação do Cabozantinibe para Tumores Neuroendócrinos**

Assunto: Contribuição Técnica à Consulta Pública CP no 166 / ANS - Apoio à
Incorporação do Levomalato de Cabozantinibe para Tumores Neuroendócrinos
Bem Diferenciados Previamente Tratados

Um dos principais pontos levantados na avaliação do cabozantinibe, bem como outras opções de tratamento sistêmico para tumores neuroendócrinos avançados refere-se à ausência de demonstração de benefício estatisticamente significativo em sobrevida global (SG) nos estudos clínicos disponíveis. Entretanto, entendemos que essa limitação deve ser interpretada à luz das características biológicas da doença e do contexto terapêutico em que o medicamento será utilizado.

Os tumores neuroendócrinos bem diferenciados apresentam, em geral, curso clínico relativamente indolente, com sobrevida prolongada mesmo após a progressão da doença. Nesse cenário, a demonstração de diferenças em SG exige períodos de seguimento extremamente longos, amostras maiores e, frequentemente, torna-se inviabilizada pela influência de múltiplas terapias subsequentes administradas após a progressão. Assim, a ausência de ganho demonstrado em SG não deve ser interpretada automaticamente como ausência de benefício clínico.

A sobrevida livre de progressão (SLP), embora seja considerada um desfecho substitutivo, possui relevância clínica reconhecida nessa população. O prolongamento da SLP representa maior tempo de controle tumoral, postergação da progressão radiológica e clínica, manutenção do estado funcional e atraso na necessidade de tratamentos subsequentes potencialmente mais tóxicos. Adicionalmente, ausência de deterioração nos questionários de qualidade de vida. Para pacientes com tumores neuroendócrinos avançados, tais benefícios são particularmente importantes, considerando a natureza crônica da doença e a necessidade de múltiplas linhas terapêuticas ao longo da evolução clínica.

Além disso, a ausência de benefício em SG observada em diversos estudos oncológicos pode refletir fatores metodológicos e não necessariamente a

ineficácia do tratamento avaliado. Entre esses fatores destacam-se o acesso heterogêneo a terapias pós-progressão, o cruzamento entre tratamentos e o uso de múltiplas linhas subsequentes capazes de diluir potenciais diferenças de SG entre os grupos comparados. Dessa forma, a SG passa a refletir não apenas o efeito da intervenção estudada, mas também a disponibilidade e a qualidade dos tratamentos recebidos após a progressão.

Vale ressaltar que a incorporação regulatória e a adoção clínica de terapias antineoplásicas baseadas predominantemente em ganhos de SLP constituem prática amplamente aceita em oncologia. Diversos tratamentos utilizados rotineiramente em neoplasias como câncer de mama, câncer de ovário e carcinoma de células renais foram aprovados e incorporados aos sistemas de saúde sem demonstração inequívoca de benefício em SG, quando apresentavam ganhos consistentes em controle da doença e perfil benefício-risco favorável.

No caso específico dos tumores neuroendócrinos avançados, a disponibilidade de opções terapêuticas eficazes para utilização sequencial é um componente fundamental da estratégia de tratamento. O cabozantinibe amplia o arsenal terapêutico disponível após falha de linhas anteriores, contribuindo para prolongar o controle da doença ao longo de sua trajetória natural e oferecendo aos pacientes uma alternativa adicional baseada em evidências robustas de atividade antitumoral.

Portanto, entendemos que a ausência de demonstração de benefício em SG não deve ser considerada uma fragilidade determinante para a não incorporação do cabozantinibe, especialmente diante do ganho clinicamente relevante em SLP, das características biológicas dos tumores neuroendócrinos e da reconhecida importância da sequenciação terapêutica nessa doença.

Atenciosamente

Documento assinado digitalmente
 PAULO HENRIQUE COSTA DINIZ
Data: 09/06/2026 23:57:10-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Paulo Henrique Costa Diniz

Oncologia Clínica

Modelo Institucional – Consulta Pública CP nº 166 / ANS

Assunto: Contribuição Técnica à Consulta Pública CP nº 166 – Apoio à Incorporação do Levomalato de Cabozantinibe para Tumores Neuroendócrinos Bem Diferenciados Previamente Tratados

À Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)

Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – COSAÚDE

Prezados(as) Senhores(as),

Venho, por meio desta, na qualidade de médico oncologista com atuação no tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos, contribuir tecnicamente para a Consulta Pública nº 166, referente à avaliação da incorporação do levomalato de cabozantinibe para pacientes adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados.

Na prática clínica, observa-se que os tumores neuroendócrinos avançados permanecem associados a importantes desafios terapêuticos, especialmente após progressão às terapias disponíveis. Nesse cenário, a disponibilidade de opções adicionais com benefício clínico comprovado torna-se fundamental para ampliar as possibilidades de controle da doença e preservação da qualidade de vida dos pacientes.

1. Contexto Clínico e Necessidade Médica Não Atendida

Os tumores neuroendócrinos constituem um grupo raro e biologicamente heterogêneo de neoplasias, frequentemente diagnosticadas em estágios avançados. Embora muitos apresentem crescimento lento, tratam-se de doenças crônicas e incuráveis na fase metastática, para as quais as opções terapêuticas tornam-se progressivamente limitadas após a falha das terapias padrão.

2. Evidências Clínicas: Estudo CABINET

As principais evidências clínicas para o uso do cabozantinibe nesta indicação derivam do estudo de fase III CABINET, ensaio clínico randomizado, multicêntrico e controlado por placebo, conduzido em pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados previamente tratados.

Tumores neuroendócrinos extrapancreáticos:

- Sobrevida livre de progressão: 8,4 meses versus 3,9 meses



Dr. Frederico Perez Costa
CRM 69 866

- Hazard Ratio: 0,38
- Redução de 62% no risco de progressão ou morte
- Taxa de resposta objetiva: 5% versus 0%

Tumores neuroendócrinos pancreáticos:

- Sobrevida livre de progressão: 13,8 meses versus 4,4 meses
- Hazard Ratio: 0,23
- Redução de 77% no risco de progressão ou morte
- Taxa de resposta objetiva: 19% versus 0%

Esses resultados demonstram benefício clínico relevante em uma população com opções terapêuticas limitadas após progressão às terapias previamente disponíveis.

3. Aprovação Regulatória e Diretrizes Clínicas

Com base nos resultados do estudo CABINET, o cabozantinibe foi aprovado por autoridades regulatórias internacionais para o tratamento de tumores neuroendócrinos bem diferenciados previamente tratados. As diretrizes do NCCN recomendam o cabozantinibe como opção terapêutica em cenário de progressão após terapias previamente utilizadas.

4. Perfil de Segurança

O perfil de segurança observado no estudo CABINET foi consistente com a experiência previamente conhecida do medicamento. Os eventos adversos mais frequentes incluíram hipertensão, fadiga, diarreia e eventos tromboembólicos, sendo considerados manejáveis em prática clínica especializada mediante monitoramento adequado e ajustes de dose quando necessários.

5. Síntese Final

Em conjunto, as evidências disponíveis indicam que o cabozantinibe oferece benefício clínico mensurável em controle da progressão da doença em pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados previamente tratados, em um contexto de opções terapêuticas limitadas.

Atenciosamente,

Dr. Frederico P. Costa
Médico Oncologista
Hospital Sírio-Libanês



Dr. Frederico P. Costa
CRM 69.866

10 de junho, 2026

Carta de Contribuição Técnica à Consulta Pública CP nº 166 - Incorporação do Cabozantinibe para Tumores Neuroendócrinos

Assunto: Contribuição Técnica à Consulta Pública CP nº 166 / ANS - Apoio à Incorporação do Levomalato de Cabozantinibe para Tumores Neuroendócrinos Bem Diferenciados Previamente Tratados

À

Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)

Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – COSAÚDE

Prezados Senhores:

Venho, por meio desta, na qualidade de médico oncologista com atuação clínica, acadêmica e em pesquisa dedicada aos **tumores neuroendócrinos**, contribuir tecnicamente para a **Consulta Pública nº 166**. Atuo como coordenador/ preceptor de oncologia clínica no Hospital do Câncer de Londrina (HCL) – estado do Paraná – PR – Brasil.

Com base nessa experiência, apresento considerações técnicas referentes à proposta de incorporação do **Levomalato de Cabozantinibe** para o tratamento de pacientes adultos com **tumores neuroendócrinos bem diferenciados, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, previamente tratados**, conforme avaliado no âmbito desta Consulta Pública.

1. Contexto Clínico e Necessidade Médica Não Atendida

Os tumores neuroendócrinos constituem um **grupo raro e biologicamente heterogêneo de neoplasias**, frequentemente diagnosticadas em estágios avançados. Embora muitos apresentem crescimento lento, tratam-se de doenças **crônicas e incuráveis na fase metastática**, para as quais as **opções terapêuticas tornam-se progressivamente limitadas após a falha das terapias padrão**.

Nesse cenário, o tratamento tem caráter predominantemente paliativo, com foco no **controle da progressão tumoral, preservação da qualidade de vida e prolongamento da sobrevida**. Em linhas terapêuticas subsequentes, particularmente após progressão a múltiplas terapias sistêmicas, observa-se

Dr. Rivaldário Antunes
Oncologista Clínico
CRM-PR 37.975 ROE Nº 222141

uma **necessidade médica não atendida**, amplamente reconhecida por sociedades científicas e grupos cooperativos internacionais dedicados ao estudo desses tumores raros.

2. Evidências Clínicas: Estudo CABINET

O **Relatório de Análise Crítica (RAC – UAT 179)** identifica que as principais evidências clínicas para o uso do cabozantinibe nessa indicação derivam do ensaio clínico randomizado de fase III **CABINET**, estudo multicêntrico, controlado por placebo e conduzido de forma independente, interrompido precocemente após recomendação do comitê de monitoramento de dados em razão da eficácia observada.

O estudo avaliou duas coortes independentes de pacientes adultos com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, previamente tratados:

Tumores neuroendócrinos extrapancreáticos (n = 203):

- Sobrevida livre de progressão (SLP) mediana: 8,4 meses versus 3,9 meses com placebo
- Hazard ratio para progressão ou morte: 0,38 (IC 95%: 0,25–0,59; $p < 0,001$)
- Taxa de resposta objetiva: 5% versus 0%

Tumores neuroendócrinos pancreáticos (n = 95):

- SLP mediana: 13,8 meses versus 4,4 meses com placebo
- Hazard ratio para progressão ou morte: 0,23 (IC 95%: 0,12–0,42; $p < 0,001$)
- Taxa de resposta objetiva: 19% versus 0%

Esses resultados demonstram **benefício consistente em controle da progressão da doença**, em ambas as populações estudadas, em um cenário de tratamento pós-progressão com alternativas terapêuticas limitadas.

3. Interpretação dos Desfechos em Doença Indolente

Em tumores neuroendócrinos bem diferenciados, a **demonstração de benefício em sobrevida global é inerentemente desafiadora**, em razão do curso indolente da doença, do longo tempo de seguimento necessário, da heterogeneidade tumoral e da utilização de múltiplas terapias subsequentes, incluindo crossover em ensaios clínicos.

Nesse contexto, **ganhos em sobrevida livre de progressão representam um desfecho clinicamente relevante**, pois refletem tempo adicional de controle da doença, atraso de complicações relacionadas à progressão tumoral e preservação funcional do paciente. Assim, a ausência de significância estatística em sobrevida global não deve ser interpretada como ausência de benefício clínico nesse cenário específico.

Dr. Rivadávio Antunes
Oncologista Clínico
CRM-PR 37975 RQE Nº 22209

4. Aprovação Regulatória e Diretrizes Clínicas

Com base nos resultados do estudo CABINET, o Cabozantinibe foi aprovado pela **Food and Drug Administration** para o tratamento de tumores neuroendócrinos bem diferenciados, pancreáticos e extrapancreáticos, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, após progressão a terapias prévias.

As **Diretrizes Clínicas em Oncologia do NCCN** recomendam o Cabozantinibe como **opção terapêutica** para pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados em cenário de progressão após terapias previamente utilizadas, incluindo análogos de somatostatina, everolimo, sunitinibe ou terapia com radionuclídeos receptores de peptídeos (PRRT). Essas recomendações refletem um processo estruturado de revisão de evidências e consenso especializado.

5. Perfil de Segurança

O RAC descreve que o perfil de segurança do Cabozantinibe é consistente com o previamente observado em outras indicações oncológicas. No estudo **CABINET**, eventos adversos grau ≥ 3 ocorreram em aproximadamente 62–65% dos pacientes tratados com cabozantinibe, em comparação com 23–27% no grupo placebo.

Os eventos adversos mais frequentemente observados incluíram hipertensão, fadiga, diarreia e eventos tromboembólicos. Ajustes de dose foram frequentes e permitiram a continuidade do tratamento em parcela significativa dos pacientes, com taxas de descontinuação por eventos adversos variando entre 20% e 31%. Esse perfil é considerado **maneável em ambientes de prática clínica especializada**.

6. Aplicabilidade Clínica e Contexto Brasileiro

A população incluída no estudo **CABINET** reflete um cenário clínico cada vez mais frequente na prática atual: pacientes que progrediram após terapias sistêmicas previamente disponíveis, incluindo PRRT e terapias-alvo. Com a ampliação do uso de PRRT em linhas iniciais para pacientes com maior carga tumoral, observa-se uma necessidade crescente de opções eficazes após progressão.

Adicionalmente, o Cabozantinibe já se encontra incorporado ao Rol da ANS para outras indicações oncológicas, o que pode facilitar aspectos logísticos e regulatórios relacionados à sua eventual implementação, sem necessidade de criação de novos fluxos assistenciais.

Dr. Rivaldo Antunes
Oncologista Clínico
CRM-PR 37.975 RQE Nº 22209

7. Considerações sobre Avaliação Econômica

O RAC aponta incertezas relacionadas à avaliação econômica e ao impacto orçamentário. Entretanto, a população elegível proposta é **restrita, previamente tratada e numericamente limitada**, característica comum em doenças raras.

Em avaliações de tecnologias para doenças raras e progressivas, a literatura de Avaliação de Tecnologias em Saúde reconhece a importância de considerar, além dos custos, o **contexto clínico, a ausência de alternativas terapêuticas eficazes e o valor do controle da doença ao longo do tempo**, especialmente quando os desfechos tradicionais apresentam limitações inerentes ao curso da doença.

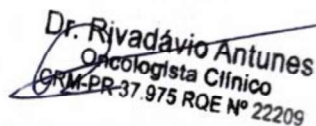
8. Considerações finais

Em conjunto, as evidências disponíveis indicam que o Cabozantinibe oferece **benefício clínico mensurável em controle da progressão da doença** em pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados previamente tratados, em um contexto de opções terapêuticas limitadas. Esses dados fundamentam sua consideração no processo de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, conforme os critérios técnicos avaliados pela ANS.

At.te



Dr. Rivadávio Antunes M. de Oliveira
Coordenador e preceptor de Oncologia Clínica do HCL
Oncologista Clínico
CRM PR 37.975



Dr. Rivadávio Antunes
Oncologista Clínico
CRM-PR 37.975 RQE Nº 22209

6 de Junho, 2026

Assunto: Apoio à incorporação do Levomalato de Cabozantinibe para tumores neuroendócrinos bem diferenciados previamente tratados

À Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)

Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde –

COSAÚDE

Prezados(as) Senhores(as),

Referente a **Consulta Pública nº 166:**

Na condição de médica oncologista, com atuação clínica, acadêmica e em pesquisa dedicada aos tumores neuroendócrinos, venho, por meio desta, contribuir tecnicamente com a reconsideração de cabozantinibe como terapia antineoplásica no cenário de tumores neuroendócrinos metastáticos ou avançados/inoperáveis e que já progrediram a pelo menos uma linha de tratamento sistêmico. Sou oncologista clínica do Hospital Sirio Libanês em Brasília, membro da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, bem como da European Neuroendocrine Tumors Society (ENETS). Frente a vasta experiência no tratamento desses pacientes, faço considerações técnicas no que tange à proposta de incorporação do **levomalato de cabozantinibe** para o tratamento de pacientes adultos nesse cenário.

Esta manifestação reflete minha avaliação profissional e experiência clínica no tratamento de tumores neuroendócrinos e não representa posicionamento institucional do hospital onde trabalho ou das sociedades e organizações às quais sou afiliada.

1. Contexto Clínico e Necessidade Médica Não Atendida

Os tumores neuroendócrinos constituem um **grupo raro e biologicamente heterogêneo de neoplasias**, frequentemente diagnosticadas em estágios avançados. Embora muitos apresentem crescimento lento, a maior parte dos casos são pacientes **crônicos e incuráveis na fase metastática**, para as quais as **opções terapêuticas tornam-se progressivamente limitadas após a falha das terapias padrão**.

No Brasil, temos em bula poucas drogas aprovadas para o cenário de doença metastática e o objetivo do tratamento é controle de sintomas como dor, ascite, desnutrição, diarreia, síndromes funcionantes, preservação da qualidade de vida, de capacidade laborativa e autonomia, bem como aumento da sobrevida.

A depender de características clínicas da doença, por exemplo, quimioterapia pode ser completamente fútil. Daí a necessidade de terapias que sejam efetivas no controle de doença tão peculiar.

2. Evidências Clínicas: Estudo CABINET

O **Relatório de Análise Crítica (RAC – UAT 179)** identifica que as principais evidências clínicas para o uso do cabozantinibe nessa indicação derivam do ensaio clínico randomizado de fase III **CABINET**, que avaliou a eficácia e a segurança do medicamento **cabozantinibe** (um inibidor de tirosina quinase) em comparação ao placebo no tratamento de pacientes com **tumores neuroendócrinos (NETs)** avançados e em progressão (ou seja, que estavam com as metástases em crescimento), e que já haviam falhado a terapias anteriores. Os resultados finais foram apresentados no congresso da ESMO 2024 e publicados no *New England Journal of Medicine* (NEJM) .

Esse estudo permitiu aos participantes do braço placebo fazerem o crossover, ou seja, poderiam receber a medicação de tratamento após piora da doença.

O comitê de monitoramento dos dados, em análise interina pré-planejada, detectou tamanha eficácia do tratamento com cabozantinib, que interrompeu precocemente o estudo.

O estudo atingiu com sucesso seu objetivo primário, demonstrando uma melhora drástica e estatisticamente significativa na **Sobrevida Livre de Progressão (PFS)** em ambas as coortes, a saber:

Na coorte extra- pancreática (epNET, n = 203):

- Sobrevida livre de progressão (SLP) mediana: 8,4 meses versus 3,9 meses com placebo.

Uma redução de **62%** no risco de progressão ou morte (HR = 0,38) 0,38 (IC 95%: 0,25–0,59; $p < 0,001$)

- Taxa de resposta objetiva: 5% versus 0%

NA coorte de tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNET, n = 95):

- SLP mediana: 13,8 meses versus 4,4 meses com placebo.

- redução de **77%** no risco de progressão da doença ou morte - Hazard ratio

para progressão ou morte: 0,23 (IC 95%: 0,12–0,42; $p < 0,001$)

- Taxa de resposta objetiva: 19% versus 0%

O CABINET é considerado um marco. Os tumores neuroendócrinos avançados possuem opções terapêuticas limitadas após a falha de tratamentos iniciais, especialmente os NETs de pulmão e de intestino delgado. O cabozantinibe provou ser uma nova e potente opção de tratamento de resgate para esses pacientes .

3. Interpretação dos Desfechos em Doença Indolente

Em tumores neuroendócrinos bem diferenciados, a **demonstração de benefício em sobrevida global é inerentemente desafiadora**, em razão do curso indolente da doença, do longo tempo de seguimento necessário, da heterogeneidade tumoral e da utilização de múltiplas terapias subsequentes, incluindo crossover em ensaios clínicos.

Nesse contexto, **ganhos em sobrevida livre de progressão representam um desfecho clinicamente relevante**, pois refletem tempo adicional de controle da doença, atraso de complicações relacionadas à progressão tumoral e preservação funcional do paciente. Assim, a ausência de significância estatística em sobrevida global não deve ser interpretada como ausência de benefício clínico nesse cenário específico.

4. Aprovação Regulatória e Diretrizes Clínicas

Com base nos resultados do estudo CABINET, o cabozantinibe foi aprovado pela **Food and Drug Administration** e pela **European Medicines Agency (EMA)** para o tratamento de tumores neuroendócrinos bem diferenciados, pancreáticos e extrapancreáticos, irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos, após progressão a terapias prévias.

A nossa Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, A European Society of clinical oncology, ENETS e as **Diretrizes Clínicas em Oncologia do NCCN** recomendam o cabozantinibe como **opção terapêutica** para pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados em cenário de progressão após terapias previamente utilizadas, incluindo análogos de somatostatina, everolimo, sunitinibe ou terapia com radionuclídeos receptores de peptídeos (PRRT). Essas recomendações refletem a visão de toda a comunidade científica internacional.

Como médica oncologista brasileira, gostaria de reiterar que a sociedade brasileira regida pela saúde suplementar deve ter acesso aos tratamentos considerados relevantes por demais sociedades internacionais e não serem tolhidos por um comitê sem um olhar diferenciado para doenças raras.

5. Perfil de Segurança

O perfil de segurança do cabozantinibe é consistente com o previamente observado em outras indicações oncológicas - como por exemplo na indicação em bula brasileira para os cânceres de rim e de tireóide metastáticos. No estudo CABINET, eventos adversos grau ≥ 3 ocorreram em aproximadamente 62–65% dos pacientes tratados com cabozantinibe, em comparação com 23–27% no grupo placebo.

Os eventos mais comuns foram hipertensão, fadiga, diarreia e eventos tromboembólicos, todos já conhecidos e manejáveis por nós, oncologistas. Ajustes de dose foram frequentes e as apresentações de 20mg, 40mg e 60mg permitem uma individualização real da terapia.

6. Aplicabilidade Clínica e Contexto Brasileiro

A população incluída no estudo CABINET reflete um cenário clínico cada vez mais frequente na

prática atual: pacientes que progrediram após terapias sistêmicas previamente disponíveis, incluindo PRRT e terapias-alvo. Com a ampliação do uso de PRRT em linhas iniciais para pacientes com maior carga tumoral, observa-se uma necessidade crescente de opções eficazes após progressão.

Vale ressaltar que o cabozantinibe já se encontra incorporado ao Rol da ANS para outras indicações oncológicas, o que permite facilidade no âmbito de logística regulatória.

7. Consideração Pessoal no Contexto Ético do Cuidado

É importante notar que os pacientes portadores de tumores neuroendócrinos podem ter uma jornada de vida longa. A importância de tratamentos eficazes e de boa tolerância é de extrema importância. Um exemplo de terapia disponível há mais de 15 anos no cenário de saúde suplementar se chama everolimo, e essa droga está disponível para TNEs metastáticos de origem pancreática e extra-pancreática. Porém, a indústria de fornecimento dessa medicação está com problemas de desabastecimento, e nossa população de pacientes se encontra prejudicada.

9. Síntese Final

As evidências disponíveis demonstram que o cabozantinibe traz um benefício clínico mensurável no controle da progressão da doença em pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados e já tratados, especialmente diante das poucas opções terapêuticas existentes. Portanto, esses dados justificam a inclusão do medicamento no processo de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, alinhando-se aos critérios técnicos da ANS."

Atenciosamente,

Brenda GUMZ
Oncologista clínica
CRM DF 23094 DF



Documento assinado digitalmente

BRENDA PIRES GUMZ
Data: 27/06/2026 16:21:12-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

APÊNDICE 2

Quadro 1: Artigos excluídos após seleção de textos completos.

Autor/Ano	Título	Motivo da exclusão
Chan et al., 2017 ¹	<i>Phase II trial of cabozantinib in patients with carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors (pNET)</i>	Dados duplicados
Chan et al., 2018 ²	<i>Phase II trial of cabozantinib in patients with carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors</i>	Dados duplicados
Chan et al., 2023 ³	<i>LBA53 Alliance A021602: phase III, double-blinded study of cabozantinib versus placebo for advanced neuroendocrine tumors (NET) after progression on prior therapy (CABINET)</i>	Dados duplicados
Chan et al., 2024 ⁴	<i>1141O Cabozantinib versus placebo for advanced neuroendocrine tumors (NET) after progression on prior therapy (CABINET Trial/Alliance A021602): updated results including progression free-survival (PFS) by blinded independent central review (BICR) and subgroup analyses</i>	Dados duplicados
Faris et al., 2014 ⁵	<i>A phase II trial of cabozantinib in patients with carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors</i>	Dados incompletos
Jimenez et al., 2024 ⁶	<i>Cabozantinib in patients with unresectable and progressive metastatic pheochromocytoma or paraganglioma (the Natalie Trial): a single-arm, phase 2 trial</i>	Condição de interesse
Jimenez et al., 2018 ⁷	<i>A phase 2 study to evaluate the effects of cabozantinib in patients with unresectable metastatic pheochromocytomas and paragangliomas</i>	Dados duplicados
Trikalinos et al., 2021 ⁸	<i>Cabozantinib in high grade neuroendocrine neoplasms</i>	Dados incompletos
Koenig et al., 2024 ⁹	<i>Interim analysis of CABONEN: A multicenter phase II trial investigating cabozantinib in patients with advanced, low proliferative NEN G3</i>	População
Lorenz, 2025 ¹⁰	<i>Cabozantinib for the treatment of pretreated, progressive neuroendocrine tumors</i>	Idioma
Nierengarten, 2025 ¹¹	<i>Cabozantinib benefits patients with advanced neuroendocrine tumors</i>	Dados duplicados
Tsilimigras, 2025 ¹²	<i>Cabozantinib in Advanced Neuroendocrine Tumors</i>	Condição de interesse

Fonte: elaboração própria.

REFERÊNCIAS

1. Chan JA, Faris JE, Murphy JE, Blaszkowsky LS, Kwak EL, McCleary NJ, et al. Phase II trial of cabozantinib in patients with carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors (pNET). *J Clin Oncol*. fevereiro de 2017;35(4_suppl):228–228.
2. Chan JA, Faris JB, Murphy JB, Blaszkowsky LB, McCleary NA, Meyerhardt JA, et al. Phase II Trial of Cabozantinib in Patients with Carcinoid and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2018;106(Suppl 1):1-301.
3. Chan J, Geyer S, Ou FS, Knopp M, Behr S, Zemla T, et al. LBA53 Alliance A021602: Phase III, double-blinded study of cabozantinib versus placebo for advanced neuroendocrine tumors (NET) after progression on prior therapy (CABINET). *Ann Oncol*. 1º de outubro de 2023;34:S1292.
4. Chan J, Geyer S, Zemla T, Knopp MV, Behr SC, Pulsipher S, et al. 1141O Cabozantinib versus placebo for advanced neuroendocrine tumors (NET) after progression on prior therapy (CABINET Trial/Alliance A021602): Updated results including progression free-survival (PFS) by blinded independent central review (BICR) and subgroup analyses. *Ann Oncol*. 1º de setembro de 2024;35:S749.
5. Faris JE, Blaszkowsky LS, Kwak EL, Ting DT, Zhu AX, Clark JW, et al. A phase II trial of cabozantinib in patients with carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 20 de maio de 2014;32(15_suppl):TPS4157–TPS4157.
6. Jimenez C, Habra MA, Campbell MT, Tamsen G, Cruz-Goldberg D, Long J, et al. Cabozantinib in patients with unresectable and progressive metastatic pheochromocytoma or paraganglioma (the Natalie Trial): a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. maio de 2024;25(5):658–67.
7. Jimenez C, Tamsen G, Patel B, Pool M, Busaidy N, Waguespack S, et al. A phase 2 study to evaluate the effects of cabozantinib in patients with unresectable metastatic pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Pract*. 2018 Apr;24(s1):1-300.
8. Trikalinos N, Chatterjee D, Hammill C, Lu E, Pedersen K, Park H, et al. Cabozantinib in high grade neuroendocrine neoplasms. *Pancreas*. 2021 Mar 1;50(3):441-467.
9. Koenig AO, Reinecke J, Halfen J, Lang K, König U, Tostmann R, et al. 1146MO Interim analysis of CABONEN: A multicenter phase II trial investigating cabozantinib in patients with advanced, low proliferative NEN G3. *Ann Oncol*. setembro de 2024;35:S752.
10. Lorenz J. Cabozantinib bei vorbehandelten, progredienten neuroendokrinen Tumoren. *Tumordiagn Ther*. maio de 2025;46(04):233–4.
11. Nierengarten MB. Cabozantinib benefits patients with advanced neuroendocrine tumors. *Cancer*. junho de 2025;131(11):e35884.
12. Tsilimigras DI, Chan JA, Geyer S, Meyerhardt JA. Cabozantinib in advanced neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2025;392(18):1869-1870.

APÊNDICE 3

Quadro 1: Avaliação do risco de viés segundo a ferramenta RoB 2 (ensaios clínicos randomizados).

Estudo / Domínio da ferramenta RoB 2	D1: Processo de randomização	D2: Desvios da intervenção pretendida	D3: Dados faltantes	D4: Mensuração do desfecho	D5: Seleção dos resultados reportados
CABINET¹ Sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta, eventos adversos sérios ou graves e descontinuação do tratamento devido a eventos adversos.	Baixo risco de viés. A geração da sequência aleatória de alocação dos pacientes foi centralizada, sendo realizada de forma adequada. O sigilo de alocação foi mantido e não foram verificadas diferenças basais entre os grupos sugestivas de problemas no processo de randomização. <i>“Patient enrollment will be facilitated using the Oncology Patient Enrollment Network (OPEN). OPEN is a web-based registration system available on a 24/7 basis. [...] OPEN is integrated with CTSU regulatory and roster data and with the LPOs registration/randomization systems or the Theradex Interactive Web Response System (IWRS) for retrieval of patient registration/randomization assignment. OPEN will populate the patient enrollment data in NCI’s</i>	Baixo risco de viés. Houve cegamento dos pacientes e dos investigadores que administraram as intervenções. A análise principal do estudo foi por intenção de tratar. <i>“The trial was double-blinded.”</i> <i>“blinded, patient-specific clinical supplies of cabozantinib/placebo will be shipped from the Pharmaceutical Management Branch (PMB) to the registering investigator at the time of patient randomization”</i>	Baixo risco de viés. Apesar de ter havido perdas, essas foram poucas e não há evidência de diferença substancial entre os grupos, nem de relação entre ausência de dados e o desfecho. O motivo predominante para interrupção foi progressão, o que é aceitável em oncologia, não havendo evidências de introdução de viés no estudo. Destaca-se que a descontinuação do tratamento não incorre em viés de atrito, visto não equivaler à perda de seguimento ou dados faltantes. Pacientes	Baixo risco de viés. Os métodos de mensuração dos desfechos foram adequados e os avaliadores dos desfechos estavam cegados. O cegamento foi mantido durante todo o período de condução do estudo, até seu término precoce. A avaliação dos desfechos ocorreu de forma concomitante durante o estudo; estendendo-se o cegamento a totalidade dos desfechos. <i>“The primary end point was progression-free survival [...] as assessed by blinded independent central review.”</i> <i>“Patients and investigators will be blinded to treatment assignment until final analysis of the primary endpoint.”</i>	Baixo risco de viés. O protocolo do estudo está disponível para acesso junto ao artigo publicado, além do registro na plataforma ClinicalTrials.gov, todos os desfechos planejados foram reportados pelo estudo.

	<i>clinical data management system, Medidata Rave.”</i>		que descontinuaram a intervenção permaneceram sob monitoramento dos pesquisadores. De forma que eventos críticos como progressão de doença e óbito foram adequadamente registrados e reportados. <i>“As of the data-cutoff date [...] 21 (16%) in the extrapancreatic [...] and 14 (22%) in the pancreatic cohort were still receiving treatment [...] The most common reason for discontinuing the regimen [...] was disease progression.”</i>	
--	--	--	---	--

Fonte: elaboração própria.

Quadro 2: Avaliação da qualidade metodológica segundo a ferramenta *Joanna Briggs Institute checklist for case series* (ensaios clínicos de braço único).

Questão	NCT01466036 ^{2,3}
1. Havia critérios claros para determinar a inclusão dos participantes na série de casos?	Sim O protocolo define com clareza os critérios de elegibilidade, limitando a inclusão a pacientes com NET avançado e progressão radiológica, assegurando consistência na amostra. <i>“Patients with advanced neuroendocrine tumors (PNET or carcinoid) with documented radiographic progression.”</i>
2. A condição de interesse foi mensurada de forma padronizada e confiável em todos os participantes incluídos na série de casos?	Sim O protocolo do estudo confirma que será utilizado o RECIST, que garante padronização e confiabilidade na mensuração da condição clínica. <i>“Tumor assessments will be performed [...] per RECIST by the investigator.”</i>
3. Métodos validados para identificação da condição de interesse foram utilizados em todos os participantes incluídos na série de casos?	Sim A identificação da doença foi baseada em critérios histológicos e de imagem válidos e reconhecidos, o que reduz o risco de classificação incorreta. <i>“Diagnosis confirmed by histologic and radiographic criteria.”</i>
4. A série de casos realizou a inclusão dos participantes de forma consecutiva?	Incerto Não foram identificados registros que detalhem o processo de inclusão de pacientes no estudo.
5. A série de casos realizou inclusão completa de todos os participantes?	Incerto Não foram identificados registros que detalhem o processo de inclusão de pacientes no estudo.
6. As características demográficas dos participantes incluídos no estudo foram reportadas de forma clara?	Sim No resumo, estão claramente descritos dados como idade, sexo e <i>status</i> oncológico funcional, mensurado pela escala ECOG. <i>“41 pts with carcinoid (median age 63 yrs, 44% male, %ECOG PS 0/1=51/49) and 20 pts with pNET (median age 55 yrs, 60% male, %ECOG PS 0/1=40/60) were accrued.”</i>
7. As informações clínicas dos participantes foram reportadas de forma clara?	Sim O protocolo inclui informações clínicas relevantes que permitem avaliar a heterogeneidade clínica e possíveis fatores prognósticos. O resumo apresenta dados clínicos essenciais, como mediana de tempo de tratamento. <i>“Disease stage, prior therapies, and comorbidities are described in baseline assessment.”</i> <i>“Carcinoid pts completed a median of 8 (range 0–44) 28-day treatment cycles; pNET pts completed a median of 10 (0–35) cycles.”</i>

8. Os desfechos e resultados de seguimento dos casos foram reportados de forma clara?	Sim O protocolo descreve com clareza todos os desfechos de eficácia e segurança, além de um plano sistemático de seguimento clínico. O resumo apresenta resultados dos desfechos previstos. <i>“Primary endpoint: objective response rate. Secondary endpoints: progression-free and overall survival, safety, duration of response, and molecular/imaging correlates of response.”</i> <i>“Tumor assessments will be performed after the second, fourth, and sixth cycles, then every third cycle (± 5 days) [...] until documented disease progression per RECIST [...] or end of treatment.”</i> <i>“3/20 (15%) pts with pNET achieved PR (95% CI, 5-36%); 15/20 had SD. 6/41 (15%) pts with carcinoid achieved PR (95% CI, 7-28%); 26/41 had SD. Median PFS was 21.8 mo (95% CI, 8.5-32.0 mo) in pts with pNET and 31.4 mo (95% CI, 8.5 mo-NR) in pts with carcinoid.”</i>
9. As informações demográficas dos locais de recrutamento dos casos foram reportadas de forma clara?	Não O estudo NCT01466036 foi realizado em dois centros localizados nos Estados Unidos da América. Os autores, entretanto, não forneceram informações sociodemográficas específicas desses locais na publicação. Todavia, este fator está relacionado a problemas de relato, validade externa e aplicabilidade dos dados, e não risco de viés.
10. A análise estatística empregada está apropriada?	Sim A análise estatística é adequada para o delineamento de série de casos e para os desfechos propostos. <i>“The primary endpoint, objective response rate, will be estimated with 95% confidence intervals. Secondary endpoints (PFS, OS) will be analyzed using Kaplan-Meier methods. Safety data will be summarized descriptively.”</i>

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Fonte: elaboração própria.

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. ClinicalTrials.gov. An Open-Label, Phase II Study of Cabozantinib (XL184) in Advanced Pancreatic Neuroendocrine and Carcinoid Tumors [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 21 de agosto de 2019 [citado 9 de maio de 2025]. Disponível em: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/36/NCT01466036/Prot_SAP_000.pdf.
3. 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.