

Relatório de avaliação econômica em saúde

Lumakras® (sotorasibe) no tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático

Amgen

ORIGIN
H E A L T H

Projeto nº 2.10.1595
01 de novembro de 2024

**Lumakras® (sotorasibe) no tratamento do
câncer de pulmão de células não pequenas
localmente avançado ou metastático**

Relatório de avaliação econômica em saúde

Novembro de 2024

Relatório de avaliação econômica em saúde

TÍTULO: Lumakras® (sotorasibe) no tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático.

ÓRGÃO FINANCIADOR: Amgen.

AUTORES: Lucas Fahham¹ e Laura Murta²

REVISORES: Ana Paula dos Santos da Costa³, Gleicy Morales⁴, Gustavo Geraldo⁵

¹ Bach. em matemática aplicada e computacional, Consultor de modelagem econômica na ORIGIN Health

² Biomédica, *head* da unidade de Health Economics na ORIGIN Health

³ Administradora, Gerente de produto, Amgen Brasil

⁴ Farmacêutica, Coordenadora de acesso, Amgen Brasil

⁵ Dentista, Gerente de acesso estratégico, Amgen Brasil

Resumo executivo

Resumo Executivo

Contexto: Quando o perfil molecular de mutação do tumor é desconhecido, o tratamento padrão para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático, cujo tratamento com imunoterapia isolada ou combinada não obteve sucesso, é a quimioterapia. Neste contexto, os esquemas terapêuticos comumente empregados incluem o uso de docetaxel associados ou não a agentes antiangiogênicos. A identificação de fatores oncogênicos transformou o cuidado de pacientes com CPCNP, e quando identificadas, devem ser tratadas adequadamente com suas respectivas terapias alvo. Lumakras® (sotorasibe) é um tratamento direcionado para a mutação *KRAS G12C*, indicado para pacientes com CPCNP *KRAS G12C* mutado, localmente avançado ou metastático, que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior. Seu uso é recomendado por diretrizes clínicas nacionais e internacionais com base nos resultados do ensaio clínico de fase III CodeBreak 200, sendo a única terapia-alvo disponível para esse perfil de pacientes no cenário brasileiro.

Título/pergunta: Lumakras® (sotorasibe) é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação de *KRAS G12C* que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior quando comparado à docetaxel e docetaxel + ramucirumabe?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

População-alvo: Pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação de *KRAS G12C* que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.

Tecnologia: Lumakras® (sotorasibe).

Comparadores: Docetaxel e docetaxel + ramucirumabe. Segundo as diretrizes terapêuticas da SBOC e NCCN, pacientes com CPCNP com mutação *KRAS G12C* devem receber sotorasibe como segunda linha de tratamento. Portanto, as alternativas consideradas foram os principais agentes de administração venosa (com incorporação automática) e sem restrição por tipo histológico, recomendados na diretriz para pacientes sem mutação específica (ou desconhecida) que não responderam ao tratamento de primeira linha com imunoterapia combinada à quimioterapia à base de platina.

Local de utilização da tecnologia: uso domiciliar.

Síntese da análise de impacto orçamentário: Uma avaliação econômica em saúde foi conduzida com base em um modelo de sobrevida particionado, sob a perspectiva da saúde suplementar brasileira. O modelo foi parametrizado com dados do estudo CodeBreak 200 (sotorasibe e docetaxel monoterapia) e do estudo REVEL (efeitos relativos do tratamento com docetaxel + ramucirumabe vs. docetaxel monoterapia). Os custos foram parametrizados de acordo com fontes apropriadas à saúde suplementar brasileira. Na comparação com docetaxel + ramucirumabe, sotorasibe apresentou menor custo de tratamento (economia de aproximadamente R\$ 130 mil) e maior efetividade (0,08 e 0,09 AVAQs e AVS ganhos, respectivamente), sendo uma opção de tratamento dominante em relação a este comparador. Além disso, desconsiderando-se qualquer possível diferença de eficácia entre ambos os medicamentos, o tratamento com sotorasibe proporciona uma redução no custo absoluto de tratamento em um ano que varia entre R\$ 21 mil e R\$ 272 mil, como evidenciado em análise de custo-minimização. Quando comparado a docetaxel em monoterapia mostrou-se uma opção de tratamento de maior custo e maior efetividade, com ganho em sobrevida de aproximadamente 4 meses. Além disso, traz a vantagem de ser uma medicação oral com capacidade de melhorar a qualidade de vida do paciente, evitando idas frequentes ao ambulatório para administração da medicação, e com maior

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Amgen.

previsibilidade orçamentária que a medicação intravenosa, pois evita perdas relacionadas a preparação e armazenamento do medicamento.

Considerações finais: Conclui-se que Lumakras® (sotorasibe), como único inibidor potente e altamente seletivo de *KRAS G12C* disponível, se apresenta como uma opção terapêutica eficaz e segura, com capacidade de trazer economia de recursos ao sistema de saúde suplementar do Brasil.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Amgen.

Sumário

Relatório de avaliação econômica em saúde	3
Resumo executivo	4
Sumário	7
Lista de siglas e abreviações.....	9
Lista de tabelas.....	10
Lista de figuras	11
1. Avaliação econômica.....	12
1.1 Objetivo	12
1.2 Métodos	13
1.2.1 População de interesse	13
1.2.2 Perspectiva	13
1.2.3 Intervenção e comparadores	14
1.2.4 Desfechos considerados.....	14
1.2.5 Estrutura do modelo	15
1.2.6 Horizonte temporal	16
1.2.7 Taxa de desconto	16
1.2.8 Parâmetros clínicos	17
1.2.9 Parâmetros de utilidade.....	25
1.2.10 Parâmetros de custo	25
1.2.11 Análise de sensibilidade	29
1.3 Resumo das principais características do modelo	30
1.4 Resultados	31
1.4.1 Cenário base	31
1.4.2 Cenário alternativo: Análise de custo-minimização vs. ramucirumabe + docetaxel	32
1.4.3 Análise de sensibilidade determinística	33
1.4.4 Análise de sensibilidade probabilística	35
2. Considerações finais.....	38
3. Referências bibliográficas	40
ANEXO 1. MICROCUSTEIO	42
ANEXO 2. PARÂMETROS AVALIADOS EM ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	45

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Amgen.

Lista de siglas e abreviações

AIC	<i>Akaike Information Criteria</i>
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
AV	Anos de vida
AVAQ	Anos de vida ajustados por qualidade
BIC	<i>Bayesian Information Criteria</i>
CBHPM	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
CHEERS	<i>Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CP	Câncer de pulmão
CPCNP	Câncer de pulmão de células não-pequenas
DP	Doença em progressão
EAs	Eventos adversos
HR	<i>Hazard ratio</i>
ISPOR	<i>The International Society for Health Economics and Outcomes Research</i>
KM	Kaplan-Meyer
PF	Preço fábrica
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RCUI	Razão de custo-utilidade incremental
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SSS	Sistema suplementar de saúde

Lista de tabelas

Tabela 1. Parâmetro demográficos.....	17
Tabela 2. Escores AIC e BIC: SLP de sotorasibe e docetaxel.....	18
Tabela 3. Escores AIC e BIC: SG de sotorasibe e docetaxel.....	20
Tabela 4. Efeito relativo do tratamento (HR).....	22
Tabela 5. Incidência de eventos adversos.....	24
Tabela 6. Valores de utilidade.....	25
Tabela 7. Custo de aquisição de medicamentos.....	26
Tabela 8. Custo semanal de tratamento (sem aplicação da intensidade relativa de dose).	26
Tabela 9. Custo semanal de tratamento (com aplicação da intensidade relativa de dose).	27
Tabela 10. Custo por estado de saúde.....	27
Tabela 11. Custo de manejo de EAs.....	28
Tabela 12. Resumo das principais características do modelo.....	30
Tabela 13. Resultado da análise de custo-efetividade.....	31
Tabela 14. Resultado da análise de custo-minimização – com compartilhamento de dose.	32
Tabela 15. Resultado da análise de custo-minimização – sem compartilhamento de dose.	32
Tabela 16. Análise de sensibilidade determinística – Sotorasibe vs. docetaxel + ramucirumabe.	33

Lista de figuras

Figura 1. Representação esquemática do modelo.....	15
Figura 2. Projeções da SLP - sotorasibe.....	18
Figura 3. Projeções da SLP - docetaxel.....	19
Figura 4. Projeções da SG - sotorasibe.....	20
Figura 5. Projeções da SG - docetaxel.....	21
Figura 6. Projeções da SG – docetaxel + ramucirumabe.....	22
Figura 7. Projeções da SLP – docetaxel + ramucirumabe.....	23
Figura 8. Diagrama de tornado – Docetaxel em monoterapia.....	34
Figura 9. Plano de custo-efetividade – Docetaxel + ramucirumabe.....	35
Figura 10. Plano de custo-efetividade – Docetaxel.....	36

1. Avaliação econômica

1.1 Objetivo

O câncer de pulmão (CP) ou carcinoma broncogênico é uma neoplasia maligna que se origina no parênquima pulmonar, geralmente nas células que revestem as vias aéreas. Existem dois principais tipos, CP de células pequenas e CP de células não pequenas (CPCNP), sendo este último mais comum, com cerca de 80 a 85% dos casos. (1)

Em geral, o CP tende a ter um prognóstico menos favorável em comparação com outros tipos de câncer devido à sua tendência a ser diagnosticado em estágios avançados e à sua agressividade, (2,3) com a maior parte dos pacientes apresentando doença localmente avançada ou metastática ao diagnóstico. (4) Um estudo global de vigilância de longo prazo da sobrevida do câncer estimou a taxa de sobrevida em 5 anos, ajustada por idade, para pacientes diagnosticados com câncer de pulmão entre 2010 e 2014. Os resultados indicaram uma taxa de sobrevida de 8,5% no Brasil. (5)

Entre pacientes com doença metastática, a progressão da doença está associada a uma deterioração na qualidade de vida, ressaltando a importância de tratamentos inovadores que ao prolongar a sobrevida livre de progressão também sejam capazes de proporcionar benefícios à qualidade de vida desses pacientes. (6)

De acordo com as Diretrizes de tratamento oncológico da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), a escolha terapêutica para CPNPC deve ser direcionada de acordo com o perfil biomolecular de cada paciente, sendo que determinados padrões mutacionais devem ser tratados com suas respectivas terapias alvo. É importante ressaltar que o uso das terapias alvo é preferida, quando disponível, uma vez que, apresentam melhores desfechos e, por bloquearem os genes alvo relacionados às células tumorais, promovem menos danos às células não cancerígenas dos pacientes. (7) Assim, devem ser a terapia de primeira escolha num contexto de tratamento personalizado. Desta forma, é recomendada a testagem biomolecular no momento do diagnóstico para melhor adequação do tratamento ao paciente. Para linhas de tratamento além da primeira linha (2ª linha ou mais), a escolha da terapia deve ser diferente do esquema utilizado anteriormente, considerando tipo histológico, capacidade funcional e efeitos colaterais dos medicamentos. Sendo as opções de quimioterapia, classificadas com nível de evidência alto e força de recomendação forte segundo as diretrizes: docetaxel, docetaxel associado a ramucirumabe, docetaxel associado ao nintedanibe (histologia não escamosa) e

pemetrexede (histologia não escamosa). Sotorasibe é indicado para pacientes com mutação *KRAS G12C* após falha à quimioterapia baseada em platina (combinada ou não à imunoterapia). (8)

Lumakras® (sotorasibe) é um antineoplásico, inibidor seletivo de *KRAS G12C*, administrado por via oral com indicação para o tratamento de pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação de *KRAS G12C* que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.

Neste contexto, uma avaliação econômica em saúde foi desenvolvida tendo como objetivo avaliar a relação de custo-efetividade de sotorasibe no grupo de pacientes determinando por sua indicação terapêutica, sob a perspectiva do sistema suplementar de saúde (SSS) brasileiro.

A avaliação econômica aqui descrita foi conduzida conforme as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, de 2014, (9) e com o *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report*, (10) da *The International Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR)*. Para isso, foi elaborada uma análise de custo-efetividade, com modelagem por sobrevida particionada, no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA).

1.2 Métodos

1.2.1 População de interesse

Pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação de *KRAS G12C* que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.

1.2.2 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SSS como fonte pagadora de serviços de saúde. Desta forma, foram considerados todos os custos médicos diretos reembolsados neste contexto. Custos indiretos não foram considerados na análise por não serem adequados à perspectiva do estudo.

1.2.3 Intervenção e comparadores

A intervenção adotada neste estudo foi sotorasibe.

Uma vez que, no contexto do SSS, medicamentos injetáveis para o tratamento de neoplasias possuem cobertura obrigatória, (11) os seguintes regimes quimioterápicos foram adotados como comparadores para a análise:

- Docetaxel;
- Docetaxel + ramucirumabe.

A seleção dos comparadores se deu com base nas Diretrizes de tratamento oncológico, de 2023, da SBOC, que recomenda quimioterapia com docetaxel e docetaxel associado ao ramucirumabe no tratamento de pacientes que falharam ao tratamento com imunoterapia associada ou combinada. Além disso, em publicação de Mathias *et al.*, 2018, constatou-se que os regimes de tratamento do CPCNP mais prevalentes no SSS brasileiro, em segunda e terceira linha de tratamento, foram docetaxel em monoterapia ou associado a ramucirumabe ou nintedanibe. (12) Uma vez que, nintedanibe é uma medicação oral que não consta do rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), sua inclusão como comparador não foi considerada.

1.2.4 Desfechos considerados

O desfecho de efetividade da análise foi medido em anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ), caracterizando, assim, uma análise de custo-utilidade. Além do desfecho de AVAQ, foram considerados como desfechos secundários o ganho em anos de vida (AV) obtido pelo paciente.

Como desfechos econômicos foram considerados os custos médicos diretos, especificamente, os custos relacionados aquisição e administração de medicamentos, custo de manejo do paciente em sobrevida livre de progressão (SLP) e em progressão (DP), manejo eventos adversos (EAs) e fim da vida. Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, pois não condizem com a perspectiva adotada.

As estratégias de tratamento foram comparadas por meio da razão de custo-utilidade incremental (RCUI), definida como a relação entre a diferença de custos dividida pela diferença de utilidade entre as diferentes estratégias de tratamento (Equação 1).

Equação 1. Razão de custo-utilidade incremental.

$$RCUI = \frac{Custo_{sotorasibe} - Custo_{comparadores}}{Efetividade_{sotorasibe} - Efetividade_{comparadores}}$$

RCUI: Razão de custo-utilidade incremental; Custo: Custos (em Reais); Efetividade (em AVAQ).

1.2.5 Estrutura do modelo

A avaliação econômica em saúde baseou-se em um modelo de sobrevida particionado, de três estados de saúde, para comparar sotorasibe com os comparadores de interesse no tratamento de pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação de *KRAS G12C* que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.

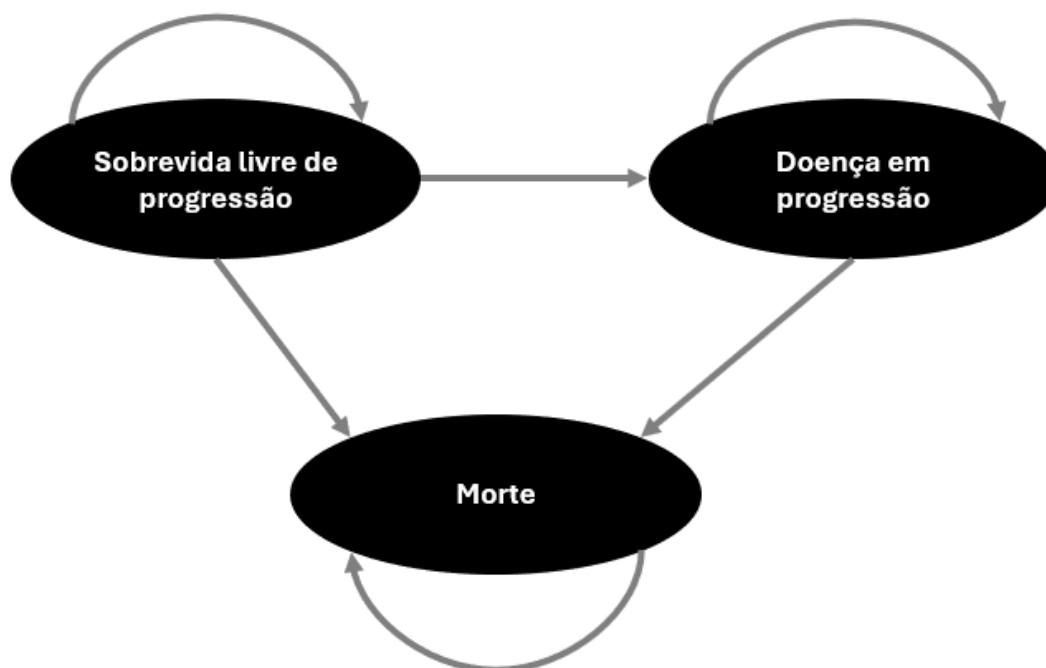
O modelo possui três estados de saúde mutuamente exclusivos: SLP, DP e morte. Pacientes em cada estado de saúde recebem custos e valores de utilidade compatíveis com o estado de saúde em que se encontram.

As transições entre estados de saúde para pacientes tratados com sotorasibe e docetaxel foram determinadas através da extrapolação das curvas de Kaplan-Meier (KM), apresentadas no estudo CodeBreak 200, (13) por funções paramétricas de sobrevivência, para sobrevida global (SG) e SLP. A SG e SLP, para docetaxel + ramucirumabe, foi obtida através da aplicação do *hazard ratio* (HR), para ambos os desfechos, conforme os resultados do estudo REVEL, que comparou a combinação com docetaxel em monoterapia. (14)

Os pacientes iniciam a simulação em SLP e, ao longo do tempo, podem migrar para os diferentes estados de saúde em ciclos semanais. Considerou-se que os ciclos são suficientemente curtos para se evitar o uso da correção de meio ciclo.

A Figura 1 apresenta a representação esquemática do modelo econômico.

Figura 1. Representação esquemática do modelo.



Fonte: Elaboração própria.

1.2.6 Horizonte temporal

O modelo adotou um horizonte temporal de toda a vida.

Por horizonte temporal de toda a vida, considerou-se o acompanhamento do paciente por até 20 anos, considerando a idade média inicial dos pacientes de 64 anos. (13)

É importante ressaltar que os pacientes não permanecerão vivos durante todo esse acompanhamento, mas irão morrer de acordo com as taxas de mortalidade relativas à doença. Dados do modelo estimam que, com aproximadamente 4 anos de acompanhamento, mais de 90% dos pacientes no braço sotorasibe já teriam progredido para a morte. Estes valores estão alinhados com a expectativa de vida, em 5 anos, de pacientes com CPNPC, em estágio 4, inferior a 10%. (5,15)

1.2.7 Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (9)

1.2.8 Parâmetros clínicos

Parâmetros demográficos

A idade média inicial dos pacientes, bem como, a distribuição de homens e mulheres com a doença, foram extraídos do estudo CodeBreak 200, (13) enquanto dados antropométricos, como peso e altura, foram retirados da Pesquisa Vigitel, de 2021. (16)

Tabela 1. Parâmetro demográficos.

Parâmetros	Valores
Idade média inicial	64 anos
% de mulheres	40,9%
Peso	
Homens	78,8 kg
Mulheres	67,2 kg
Altura	
Homens	171,42 cm
Mulheres	159,03 cm
Superfície corporal	
Homens	1,94 m ²
Mulheres	1,72 m ²

Fonte: Adaptado de Langen, 2023 e Pesquisa Vigitel, 2021. (13,16)

Sobrevida livre de progressão – sotorasibe e docetaxel

Como mencionado previamente, as curvas de SG e SLP, extraídas do estudo CodeBreak 200, foram parametrizadas, para extrapolação em longo prazo, através de sete funções paramétricas: exponencial, Weibull, Gompertz, log-logística, log-normal, gamma e gamma generalizada.

A seleção das curvas se deu por critérios de melhor ajuste. O melhor ajuste das curvas foi avaliado por critérios estatísticos através dos escores *Akaike Information Criteria* (AIC) e *Bayesian Information Criteria* (BIC), bem como, por inspeção visual.

A parametrização das curvas se deu por modelagem restrita e em conjunto. Por em conjunto, entende-se que as curvas de sotorasibe e docetaxel foram modeladas simultaneamente a partir das mesmas funções paramétricas. Já a restrição se dá, pois apenas o parâmetro de escala é modelado de forma independente, mantendo o parâmetro de forma restrito para ambas as curvas. Esta estratégia reduz o número de graus de liberdade da modelagem, reduzindo, assim, o risco de *overfitting*.

A Tabela 2 apresenta os escores AIC e BIC para as sete funções paramétricas utilizadas para a parametrização da SLP de sotorasibe e docetaxel pela estratégia de modelagem restrita e em conjunto.

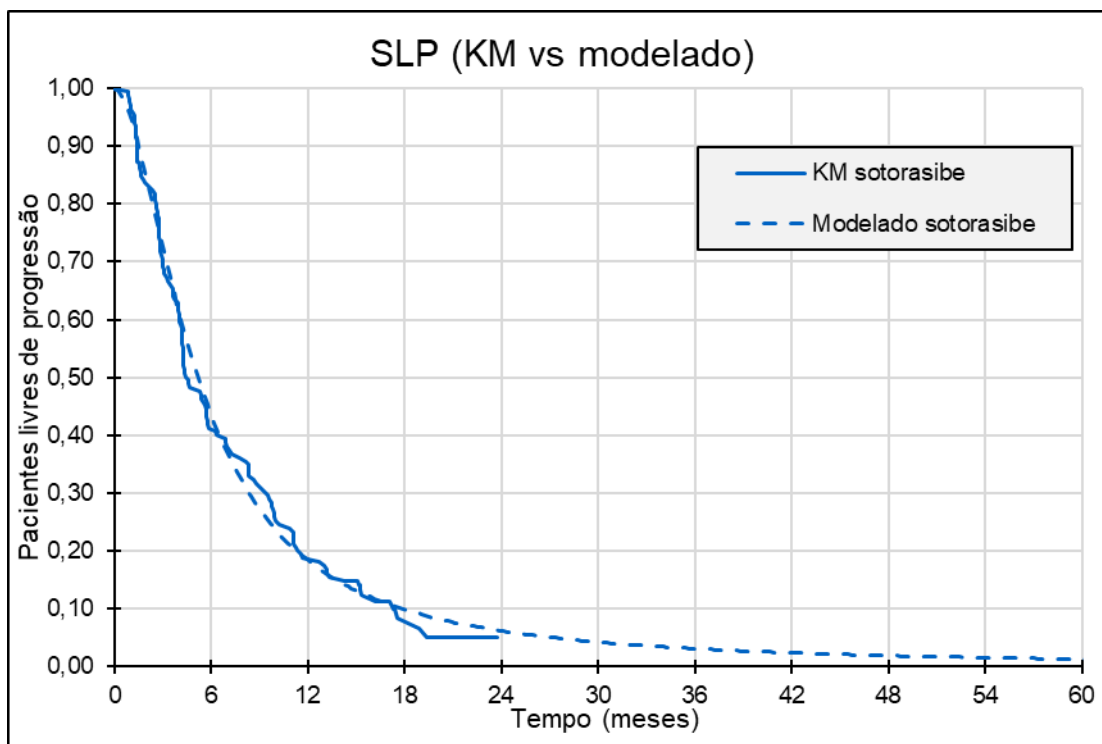
Tabela 2. Escores AIC e BIC: SLP de sotorasibe e docetaxel.

Função de sobrevivência	AIC	BIC
Exponencial	1531	1539
Gompertz	1533	1545
Weibull	1525	1536
Gamma	1517	1528
Gamma generalizada	1494	1509
Log-logística	1490	1502
Log-normal	1492	1504

Fonte: elaboração própria. AIC: *Akaike Information Criteria*; BIC: *Bayesian Information Criteria*.

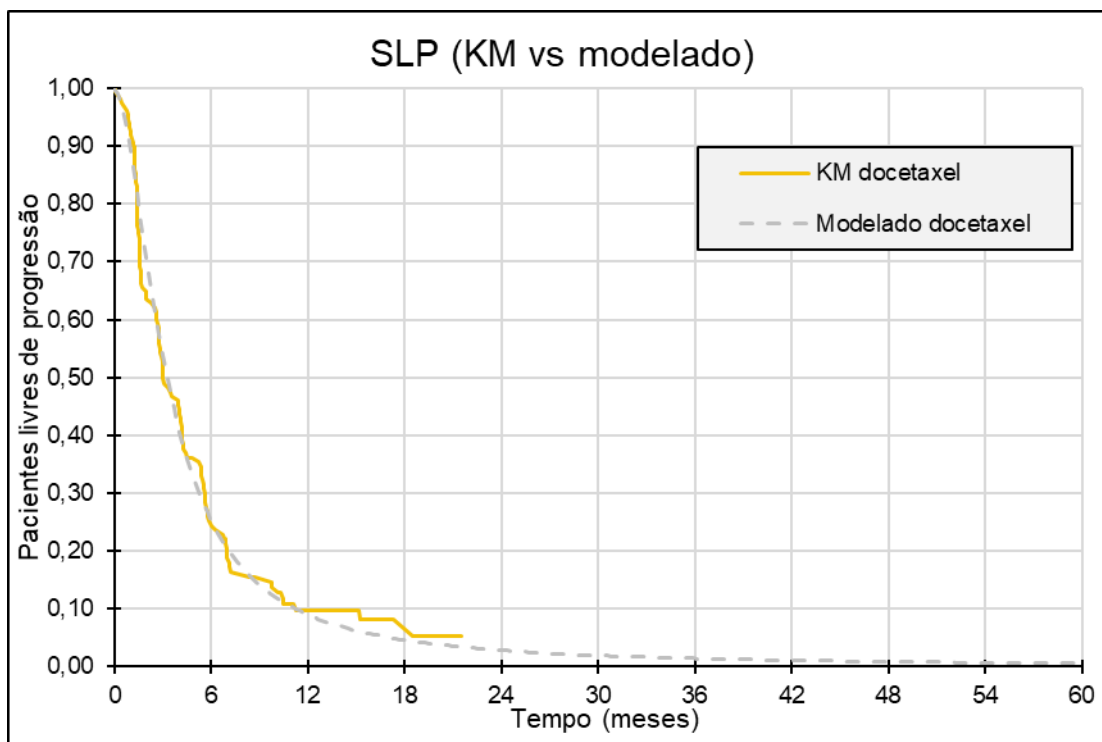
Conforme pode ser observado na Tabela 2, a função log-logística apresentou menores valores de AIC e BIC e, desta forma, foi selecionada para a extrapolação de longo prazo da SLP de sotorasibe e docetaxel (Figura 2 e Figura 3, respectivamente).

Figura 2. Projeções da SLP - sotorasibe.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 3. Projeções da SLP - docetaxel.



Fonte: Elaboração própria.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Amgen.

Sobrevida global – sotorasibe e docetaxel

Assim como para a SLP de sotorasibe e docetaxel, a mesma metodologia foi utilizada para a parametrização da curva de KM da SG dos medicamentos, com base nos dados do estudo CodeBreak 200. (13)

A Tabela 3 apresenta os escores AIC e BIC da estratégia de modelagem restrita e em conjunto.

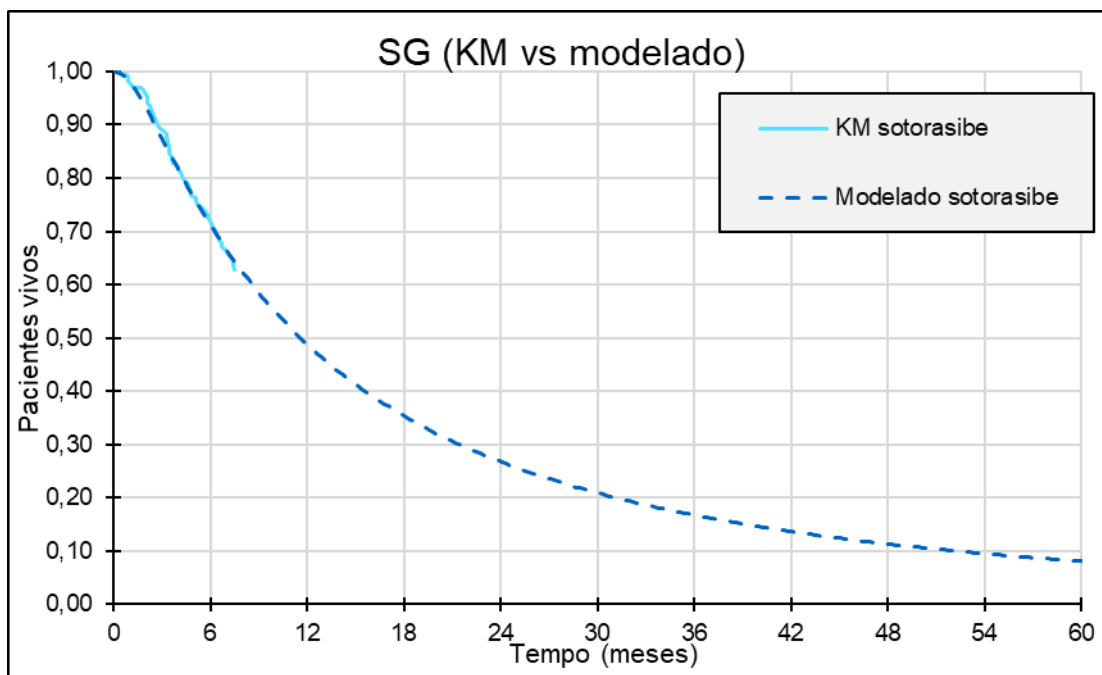
Tabela 3. Escores AIC e BIC: SG de sotorasibe e docetaxel.

Função de sobrevivência	AIC	BIC
Exponencial	1366	1373
Gompertz	1367	1378
Weibull	1360	1372
Gamma	1358	1370
Gamma generalizada	1352	1368
Log-logística	1353	1364
Log-normal	1351	1362

Fonte: elaboração própria. AIC: *Akaike Information Criteria*; BIC: *Bayesian Information Criteria*.

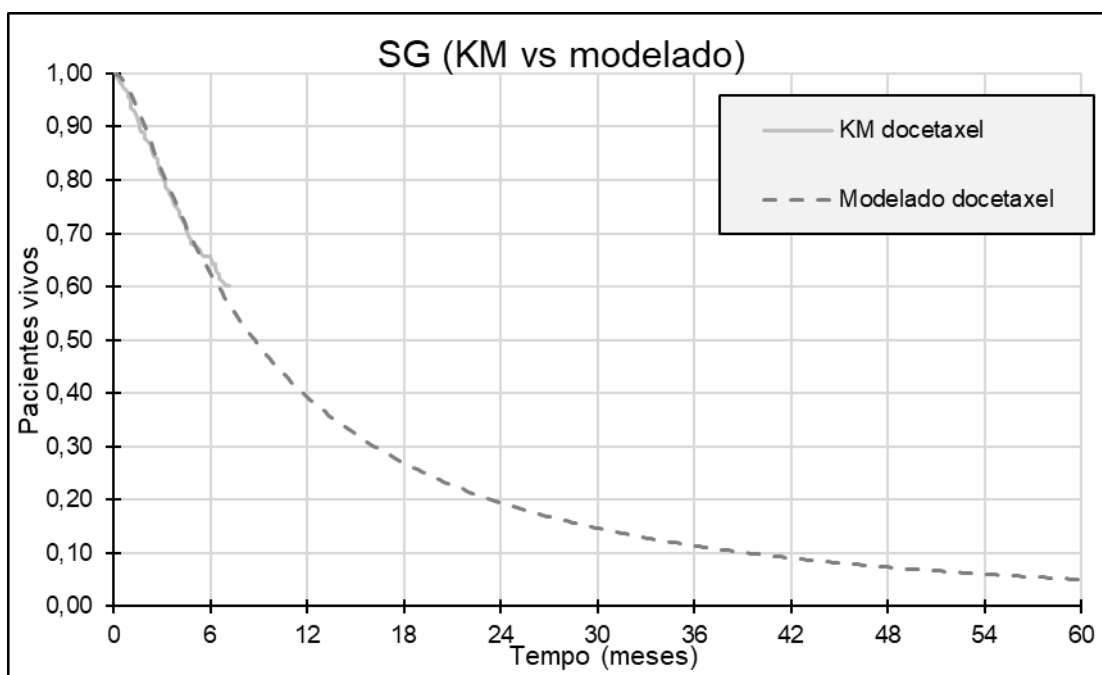
Conforme pode ser observado na Tabela 3, a função log-normal apresentou menores valores de AIC e BIC e, desta forma, foi selecionada para a extrapolação de longo prazo da SG de sotorasibe e docetaxel (Figura 4 e Figura 5, respectivamente).

Figura 4. Projeções da SG - sotorasibe.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 5. Projeções da SG - docetaxel.



Fonte: Elaboração própria.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Amgen.

Efeito relativo do tratamento – ramucirumabe + docetaxel vs. docetaxel

Os dados de efeito relativo de tratamento de ramucirumabe + docetaxel vs. docetaxel (Tabela 4), para SG e SLP, foram extraídos do estudo REVEL e aplicados sem ajustes às curvas modeladas de SG e SLP de docetaxel. (14)

É importante ressaltar que esta estratégia foi utilizada para a comparação com docetaxel + nintedanibe na submissão de sotorasibe ao sistema de saúde do Reino Unido, que resultou em sua incorporação. A opção por uma comparação indireta ajustada foi considerada não factível, uma vez que, as populações entre os estudos foram consideradas distintas. Desta forma, optou-se pela comparação indireta, sem ajustes, através da aplicação dos HRs do estudo LUME-Lung-1 diretamente às curvas extrapoladas de docetaxel extraídas do estudo CodeBreak 100. Este cenário também se apresenta no caso da comparação entre os estudos CodeBreak 200 e REVEL, de sotorasibe e ramucirumabe, respectivamente, o que justifica a estratégia de comparação adotada.

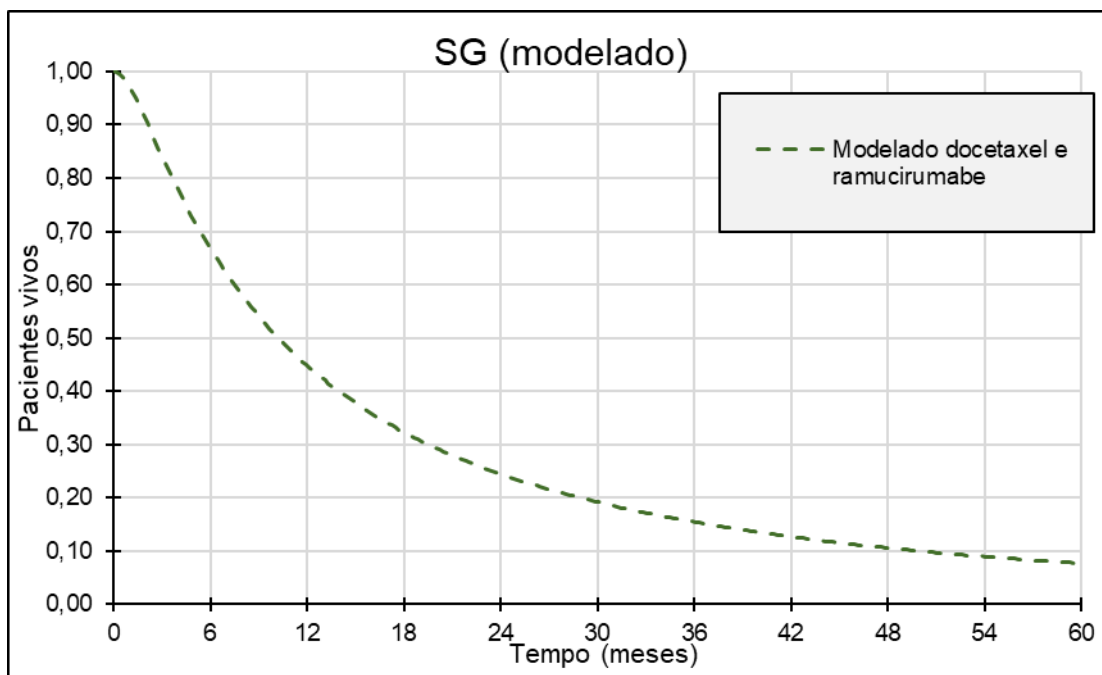
A Figura 6 e Figura 7 apresenta a curva de SG e SLP projetadas para docetaxel + ramucirumabe.

Tabela 4. Efeito relativo do tratamento (HR).

Docetaxel + ramucirumabe vs.	SG HR (IC 95%)	SLP HR (IC 95%)
Docetaxel	0,86 (0,75; 0,98)	0,76 (0,68; 0,86)

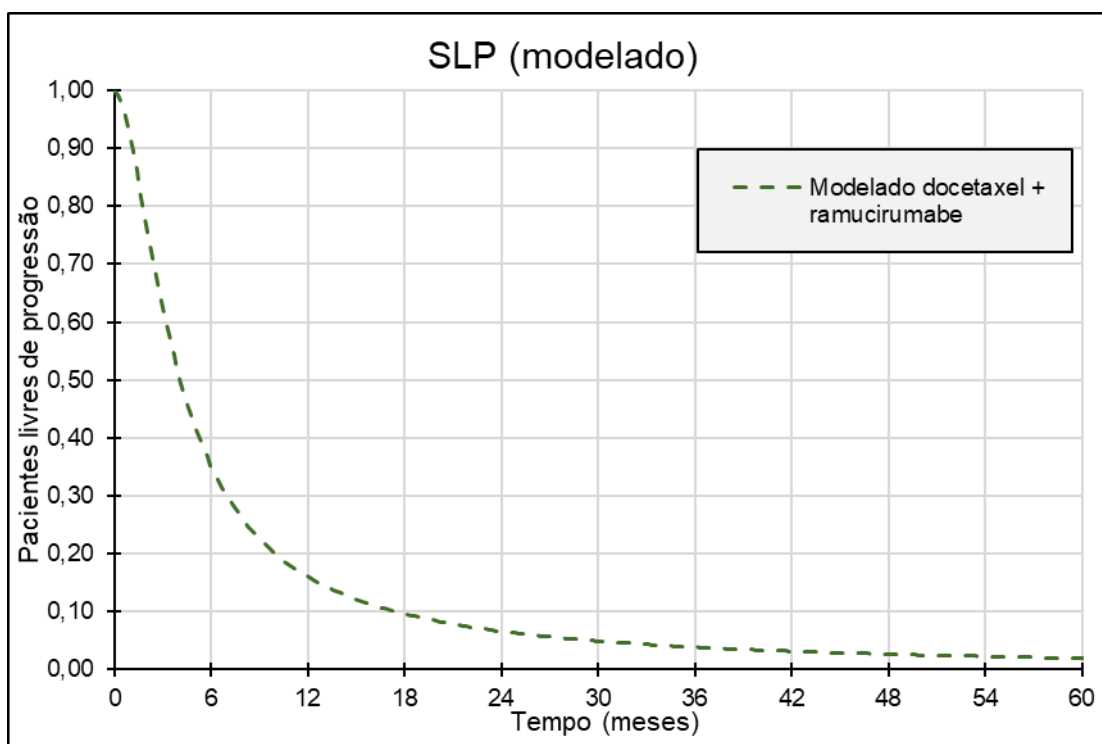
Fonte: Adaptado de Garon, 2014. (14) SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.

Figura 6. Projeções da SG – docetaxel + ramucirumabe.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 7. Projeções da SLP – docetaxel + ramucirumabe.



Fonte: Elaboração própria.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Amgen.

Tempo em tratamento

Para evitar vieses, considerou-se o tratamento até a progressão.

Eventos adversos

O modelo considerou apenas os eventos adversos de grau maior ou igual a 3 que ocorreram em pelo menos 5% dos indivíduos incluídos no estudo CodeBreak 200 tratados com sotorasibe ou docetaxel.

Sabe-se que ramucirumabe, em seu estudo pivotal, apresentou maior incidência de EAs de qualquer grau (98% vs. 95% nos grupos ramucirumabe e docetaxel, respectivamente), sendo necessário algum ajuste de dose dos medicamentos (redução, atraso ou descontinuação) para 33% dos pacientes no grupo ramucirumabe e para 23% dos pacientes no grupo controle. Eventos graves (grau ≥ 3) também ocorreram em maior quantidade entre os pacientes tratados com ramucirumabe, entre eles, neutropenia (49% vs. 39%), leucopenia (15% vs. 12%) e neutropenia febril (16% vs. 10%). (14) Além disso, por experiência médica, entende-se que na maioria das vezes estes eventos são de difícil manejo e acabam levando o paciente à internação.

Sendo assim, a estratégia de incluir apenas os EAs reportados para docetaxel ou sotorasibe, no estudo CodeBreak 200, pode ser considerada conservadora, pois ignora o perfil de segurança menos favorável entre os pacientes tratados com docetaxel + ramucirumabe.

A Tabela 5 apresenta as incidências dos EAs incluídos na análise por comparador.

Tabela 5. Incidência de eventos adversos.

Comparador	Sotorasibe	Docetaxel	Docetaxel + ramucirumabe
Leucopenia	0,0%	2,0%	13,7%
Diarreia	11,8%	2,0%	4,6%
Fadiga	0,6%	6,0%	14,0%
Neutropenia febril	0,0%	5,3%	15,9%
Aumento da ALT	7,7%	0,0%	0,0%

Aumento da AST	5,3%	0,0%	0,0%
Neutropenia	0,0%	8,6%	48,8%

Fonte: elaboração própria.

1.2.9 Parâmetros de utilidade

Dados de qualidade de vida foram coletados durante o estudo CodeBreak 200 através do instrumento EQ-5D-5L. O questionário foi aplicado antes do início do tratamento e no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias para os primeiros sete ciclos e a cada seis semanas após este período. As visitas foram realizadas durante todo o período de tratamento dos pacientes. O questionário também foi aplicado ao fim do tratamento e após 30 dias da última dose de sotorasibe (visita de segurança).

Os resultados dos questionários foram convertidos para valores de utilidade através das tarifas da população Canadense.

A Tabela 6 apresenta os valores de utilidade por estado de saúde do modelo.

Tabela 6. Valores de utilidade.

Estado de saúde	Utility
SLP	0,833
DP	0,779
Morte	0,000

Fonte: Elaboração própria. SLP: sobrevida livre de progressão; DP: doença em progressão.

1.2.10 Parâmetros de custo

Custo de aquisição e administração de medicamentos

O custo de aquisição de medicamentos baseou-se nos preços da lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), com vigência de outubro/2024. (17)

Para esta análise assumiu-se o preço fábrica (PF) com 18% de ICMS, quando aplicável. Foram utilizados os preços dos medicamentos de referência (Tabela 7).

Tabela 7. Custo de aquisição de medicamentos.

Medicamento	Apresentação	Preço da apresentação
Sotorasibe	120 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 240	R\$ 60.520,88
Docetaxel*	20 MG/ML SOL DIL INFUS INJ CX FA VD TRANS X 4 ML	R\$ 5.458,22
Ramucirumabe	500 MG SOL INJ CT FA VD INC X 50 ML	R\$ 23.173,68

Fonte: Elaboração própria. * Isento de ICMS.

Para o cálculo do custo de tratamento foram utilizadas as posologias de bula dos medicamentos:

- **Sotorasibe:** 960 mg uma vez ao dia; (18)
- **Ramucirumabe:** 10 mg/kg no dia 1 do ciclo de 21 dias; (19)
- **Docetaxel (monoterapia ou combinado com ramucirumabe):** 75 mg/m² a cada 21 dias. (20)

Cabe ressaltar que, para os medicamentos injetáveis (docetaxel e ramucirumabe), foi considerado o desperdício de dose. Além disso, para o cálculo do custo de tratamento foi considerada a intensidade relativa de dose (*relative dose intensity*), conforme observadas nos estudos CodeBreak 200 e REVEL para sotorasibe e docetaxel (monoterapia) e docetaxel + ramucirumabe, respectivamente. (13,14)

A Tabela 8 apresenta o custo médio por ciclo semanal do modelo econômico sem aplicação da intensidade relativa de dose, enquanto a Tabela 9 apresenta o custo semanal com a aplicação deste fator.

Tabela 8. Custo semanal de tratamento (sem aplicação da intensidade relativa de dose).

Medicamento	Posologia	Doses/semana	Custo semanal
Sotorasibe	960 mg uma vez ao dia	7	R\$ 14.121,54
Docetaxel*	75 mg/m ² no dia 1 do ciclo de 21 dias	0,33 (=1/3)	R\$ 3.638,81

Ramucirumabe	10 mg/kg no dia 1 do ciclo de 21 dias	0,33 (=1/3)	R\$ 15.449,12
---------------------	---------------------------------------	-------------	---------------

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 9. Custo semanal de tratamento (com aplicação da intensidade relativa de dose).

Medicamento	Intensidade relativa	Custo semanal com intensidade relativa de dose
Sotorasibe	86,4%	R\$ 12.201,01
Docetaxel	90,4%	R\$ 3.289,48
Ramucirumabe	94,6%	R\$ 14.614,87

Fonte: Elaboração própria.

Para o custo de administração da medicação intravenosa considerou-se um valor de R\$ 757,38 por infusão. O detalhamento deste custo pode ser visto no Anexo 1. Para medicação oral não foi considerado o custo de administração.

Custo de acompanhamento do paciente em sobrevida livre de progressão

O acompanhamento dos pacientes em SLP e DP foi definido através de um microcusteio elaborado por especialistas no tratamento do câncer de pulmão.

O detalhamento destes custos pode ser visto no Anexo 1, enquanto a Tabela 10 apresenta o custo agregado por estado de saúde.

Tabela 10. Custo por estado de saúde.

Estado de saúde	Custo semanal
SLP	R\$ 341,85
DP	R\$ 1.367,08
Progressão (custo por evento)	R\$ 16.941,91

Fonte: Elaboração própria.

Custo de manejo de eventos adversos

Os custos de eventos adversos foram calculados com base na incidência de eventos, conforme exposto na Seção 1.2.8, e os custos de manejo, por evento, conforme detalhado no Anexo 1.

Os custos agregados de manejo de EAs tipo de evento estão definidos na Tabela 11.

Tabela 11. Custo de manejo de EAs.

Comparador	Custo por evento
Leucopenia	R\$ 1.790,31
Diarreia	R\$ 2.784,51
Fadiga	R\$ 1.132,78
Neutropenia febril	R\$ 17.385,27
Aumento da ALT	R\$ 690,01
Aumento da AST	R\$ 690,01
Neutropenia	R\$ 1.859,48

Fonte: Elaboração própria.

Custo de fim da vida

O custo de fim da vida assumiu um valor de R\$ 8.700,04 aplicado, de uma única vez, quando o paciente passa de qualquer estado de saúde para a morte.

O detalhamento deste custo pode ser visto no Anexo 1.

Custo de tratamentos subsequentes

O custo de tratamento subsequente não foi considerado no modelo, uma vez que, a seleção dos tratamentos pode enviesar os resultados. Desta forma, considerou-se apenas o custo de manejo da doença em pacientes em DP (equivalente ao custo do melhor cuidado de suporte).

Custo do teste KRAS G12C

Para o custo do teste para identificação da mutação *KRAS G12C* recorreu-se a tabela da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). Para isso, utilizou-se o procedimento “4.05.03.14-3 Amplificação do material genético (por PCR, PCR em tempo Real, LCR, RT-PCR ou outras técnicas), por primer utilizado, por amostra” com valor de R\$ 1.276,37, conforme os portes de 2023 da CBHPM. (21,22)

1.2.11 Análise de sensibilidade

Cenário alternativo: Análise de custo-minimização vs. ramucirumabe + docetaxel

No contexto apresentado, foi realizada uma análise de custo-efetividade da comparação de sotorasibe vs. ramucirumabe + docetaxel tendo como base uma comparação *naïve*, isto é, sem ajuste das populações dos estudos CodeBreak 200 e REVEL através de uma metodologia de comparação indireta para a avaliação do efeito relativo entre os tratamentos. Neste sentido, questionamentos quanto a validade do estudo de custo-efetividade podem ser levantados. Assim, como forma de mitigar este tipo de consideração, um cenário alternativo, baseado em uma análise de custo-minimização, onde se considera a equivalência em eficácia entre as alternativas terapêuticas, foi elaborado. Neste cenário, consideraram-se apenas os custos de tratamento por um período finito (um ano) e igual para ambos os comparadores, uma vez que, as bulas dos medicamentos recomendam o tratamento até a progressão da doença. Além do custo com medicamentos, foram considerados os custos de administração intravenosa para o regime ramucirumabe + docetaxel. Por se tratar de medicação oral, sotorasibe não apresenta custo de administração. Planejando uma análise conservadora, não foram considerados custos de EAs, que poderiam favorecer o tratamento com sotorasibe.

Os custos utilizados na análise são aqueles apresentados na Seção 1.2.10.

Análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade determinística foi executada considerando-se os intervalos de confiança dos parâmetros, quando disponíveis. Em caso de indisponibilidade desta informação, recorreu-se a uma variação padrão de $\pm 20\%$ em relação ao valor utilizado no cenário base.

A tabela completa de parâmetros avaliados em análise de sensibilidade pode ser vista no Anexo 2.

Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística foi executada considerando-se 1.000 iterações. As distribuições e intervalos de variação utilizados para cada parâmetro estão detalhados no Anexo 2.

1.3 Resumo das principais características do modelo

A Tabela 12 apresenta resumidamente as principais características do modelo econômico.

Tabela 12. Resumo das principais características do modelo.

Característica	Observações
População de interesse	Pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação de <i>KRAS G12C</i> que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior
Perspectiva	Sistema suplementar de saúde como fonte pagadora
Intervenção e comparador	<ul style="list-style-type: none">• Intervenção: sotorasibe• Comparador:<ul style="list-style-type: none">○ Docetaxel○ Docetaxel + ramucirumabe
Desfechos	Anos de vida ajustados por qualidade e anos de vida
Estrutura do modelo	Modelo de sobrevida particionado
Horizonte temporal	20 anos
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Parâmetros clínicos	Parâmetros clínicos foram estimados a partir dos estudos CodeBreak 200 e REVEL (13,14)
Estimativa dos custos	<p>Medicamentos: estimados a partir da lista CMED de junho/2024</p> <p>Outros custos: padrão de uso de recursos estimado a partir da opinião de especialistas. Custos baseados na CBHPM 2023</p>

Análise de sensibilidade

Foram conduzidas análise de sensibilidade determinística e probabilística, além de um cenário de custo-minimização vs. ramucirumabe + docetaxel

Fonte: Elaboração própria.

1.4 Resultados

1.4.1 Cenário base

O cenário base considerou um horizonte temporal de 20 anos e a aplicação de uma taxa de desconto de 5% para custos e desfechos (Tabela 13).

Tabela 13. Resultado da análise de custo-efetividade.

Desfechos	Sotorasibe	Docetaxel + ramucirumabe	Docetaxel
Custo total	R\$ 563.471	R\$ 693.554	R\$ 144.008
AVAQs	1,31	1,23	1,02
AVs	1,66	1,57	1,30
RCUI (R\$ / AVAQ ganho)	--	Dominante	R\$ 1.408.707
RCEI (R\$ / AV ganho)	--	Dominante	R\$ 1.157.279

Fonte: Elaboração própria. AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade. AV: anos de vida; RCUI: razão de custo-utilidade incremental. RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Na comparação com docetaxel, sotorasibe apresentou maior custo com maior efetividade, proporcionando um ganho em sobrevida de aproximadamente 4 meses. Já na comparação com docetaxel + ramucirumabe, sotorasibe caracterizou-se como uma terapia dominante, apresentando menor custo de tratamento com maior efetividade.

1.4.2 Cenário alternativo: Análise de custo-minimização vs. ramucirumabe + docetaxel

O cenário alternativo considerou uma análise de custo-minimização, onde sotorasibe e ramucirumabe + docetaxel apresentam a mesma eficácia clínica diferindo-se apenas pelo custo de tratamento. Esta análise considerou um horizonte temporal de um ano e o desfecho foi a diferença de custo de tratamento entre ambas as medicações.

A Tabela 14 apresenta o resultado da análise de custo-minimização considerando o compartilhamento de dose, enquanto a Tabela 15 apresenta o mesmo resultado sem compartilhamento de dose entre os pacientes.

Tabela 14. Resultado da análise de custo-minimização – com compartilhamento de dose.

Comparadores	Custo unitário	Custo de administração	Doses por ano	Custo anual
Sotorasibe (1 comprimido de 120 mg)	R\$ 252,17	R\$ 0,00	365,0*	R\$ 736.337,37
Ramucirumabe (500 mg por frasco)	R\$ 23.173,68	R\$ 757,38	17,4**	R\$ 609.742,49
Docetaxel (80 mg por frasco)	R\$ 5.458,22	(incluído acima)	17,4***	R\$ 147.955,35
Ramucirumabe + docetaxel	---	---	---	R\$ 757.697,84
Custo incremental				-R\$ 21.360,46

Fonte: Elaboração própria. * 960 mg uma vez ao dia. ** 10 mg/kg no dia 1 de cada ciclo de 21 dias. *** 75 mg/m² uma vez a cada 21 dias.

Tabela 15. Resultado da análise de custo-minimização – sem compartilhamento de dose.

Comparadores	Custo unitário	Custo de administração	Doses por ano	Custo anual
Sotorasibe (1 comprimido de 120 mg)	R\$ 252,17	R\$ 0,00	365,0*	R\$ 736.337,37
Ramucirumabe (500 mg por frasco)	R\$ 23.173,68	R\$ 757,38	17,4**	R\$ 818.725,21
Docetaxel (80 mg por frasco)	R\$ 5.458,22	(incluído acima)	17,4***	R\$ 189.738,12

Ramucirumabe + docetaxel	---	---	---	R\$ 1.008.463,33
---------------------------------	-----	-----	-----	-------------------------

Custo incremental **-R\$ 272.125,96**

Fonte: Elaboração própria. * 960 mg uma vez ao dia. ** 10 mg/kg no dia 1 de cada ciclo de 21 dias. *** 75 mg/m² uma vez a cada 21 dias.

O resultado da análise de custo-minimização sugere que, considerando-se a mesma efetividade entre ambos os comparadores, o tratamento com sotorasibe representa uma economia de recursos quando comparado ao regime de tratamento com ramucirumabe + docetaxel. A economia pode variar entre R\$ 21 mil e R\$ 272 mil por ano de tratamento ao se considerar ou não o compartilhamento de dose.

1.4.3 Análise de sensibilidade determinística

A Tabela 16 apresenta o intervalo de variação da RCUI de acordo com a variação de cada parâmetro proposto. A tabela apresenta os dez parâmetros que apresentaram maior impacto nos resultados da comparação de sotorasibe com docetaxel + ramucirumabe.

É importante ressaltar que o resultado foi apresentado em formato de tabela, uma vez que, para quase todos os parâmetros e intervalos de variação o resultado permaneceu dominante, isto é, sotorasibe apresentou menor custo e maior efetividade do que o regime de tratamento contendo docetaxel e ramucirumabe. Assim, a visualização em um diagrama de tornado pode levar a conclusões precipitadas.

Já Figura 8 apresenta o diagrama de tornado para a comparação de sotorasibe com docetaxel em monoterapia.

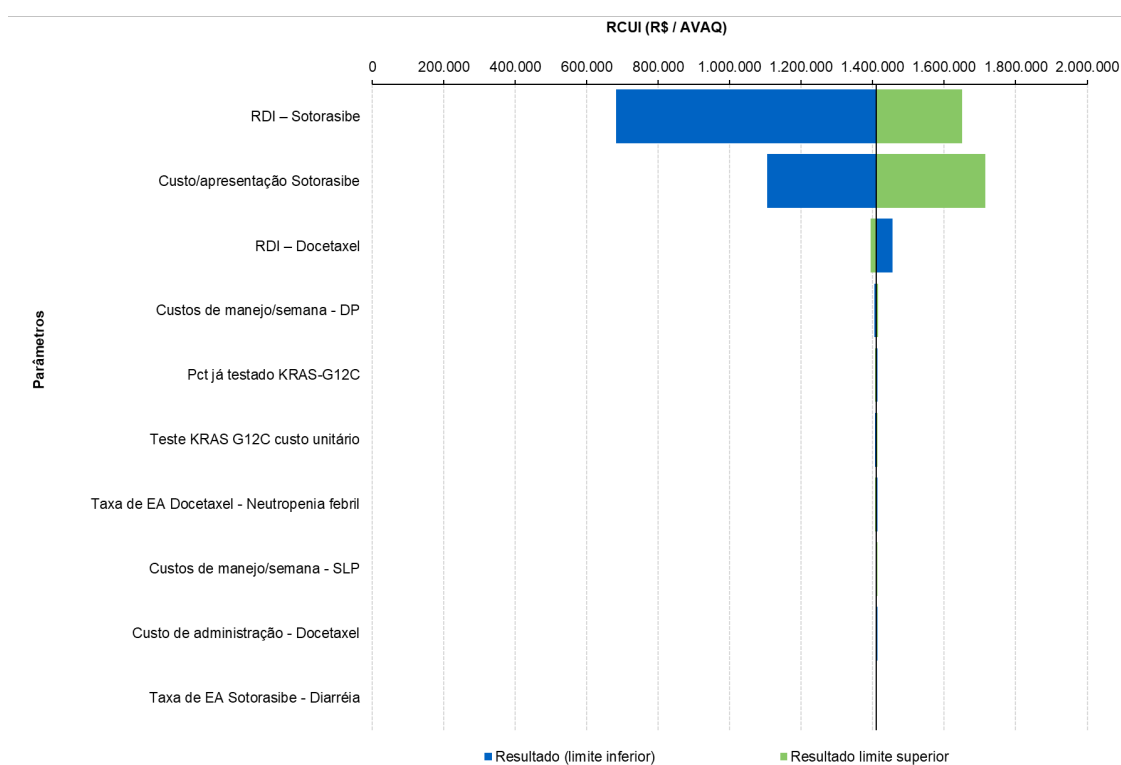
Tabela 16. Análise de sensibilidade determinística – Sotorasibe vs. docetaxel + ramucirumabe.

Parâmetros	RCUI (Limite inferior)	RCUI (Limite superior)
População - idade da coorte	Dominante	Dominante
População - % feminina	Dominante	Dominante
População - peso (kg)	Dominante	Dominante

População - Superfície corporal (m2)	Dominante	Dominante
HR SG - Docetaxel vs Docetaxel + ramucirumabe	1.051.313	Dominante
HR SLP - Docetaxel vs Docetaxel + ramucirumabe	Dominante	Dominante
Taxa de EA Sotorasibe - Anemia	Dominante	Dominante
Taxa de EA Sotorasibe - Neutropenia	Dominante	Dominante
Taxa de EA Sotorasibe - Leucopenia	Dominante	Dominante
Taxa de EA Sotorasibe - Diarreia	Dominante	Dominante

Fonte: Elaboração própria. HR: *hazard ratio*; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão.

Figura 8. Diagrama de tornado – Docetaxel em monoterapia.



Fonte: Elaboração própria. RDI: intensidade relativa da dose; DP: doença em progressão; EA: evento adverso; SLP: sobrevida livre de progressão.

Para a comparação de sotorasibe com docetaxel + ramucirumabe, o único parâmetro capaz de reverter o caráter de dominância do medicamento sobre seu comparador foi o HR de docetaxel

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Amgen.

+ ramucirumabe vs. docetaxel, que quando utilizado o limite inferior do intervalo de confiança torna o custo de tratamento com sotorasibe maior do que aquele com o regime combinado, gerando, assim, uma RCUI de aproximadamente R\$ 1 milhão por AVAQ ganho.

Na comparação com docetaxel, a intensidade relativa da dose foi o parâmetro de maior impacto nos resultados. Porém, apesar da grande variação da RCUI em função deste parâmetro, a condição de maior custo e maior efetividade proporcionada por sotorasibe não foi alterada.

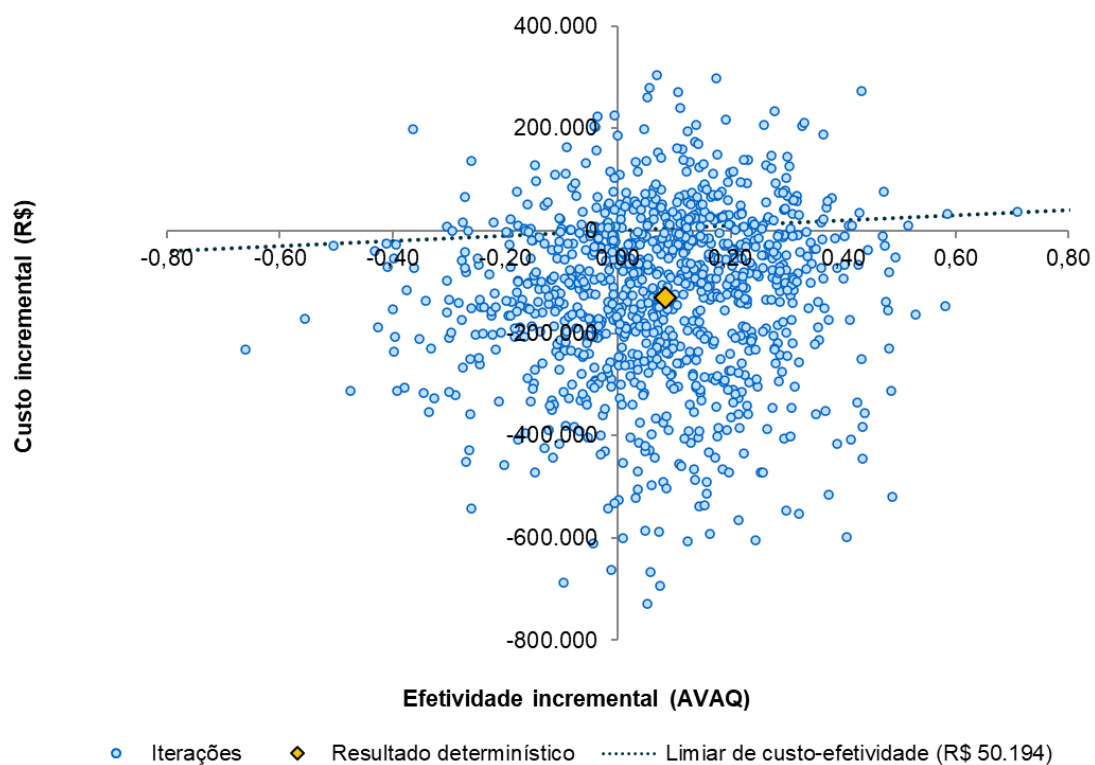
1.4.4 Análise de sensibilidade probabilística

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística estão apresentados nos planos de custo-efetividade da Figura 9 e Figura 10, para a comparação de sotorasibe vs. docetaxel + ramucirumabe e docetaxel em monoterapia, respectivamente.

Na comparação com docetaxel + ramucirumabe, 97% das iterações localizaram-se no quadrante I (maior custo e maior efetividade) com o restante das iterações divididas entre os quadrantes II (2%) e IV (1%). Considerando um limiar de custo-efetividade de aproximadamente R\$ 50 mil, a probabilidade de sotorasibe ser custo-efetivo quando comparado a monoterapia de docetaxel foi de apenas 1%.

Em ambos os casos, o desvio do resultado probabilístico em relação ao determinístico foi inferior a 1%, o que demonstra a robustez do modelo econômico.

Figura 9. Plano de custo-efetividade – Docetaxel + ramucirumabe.

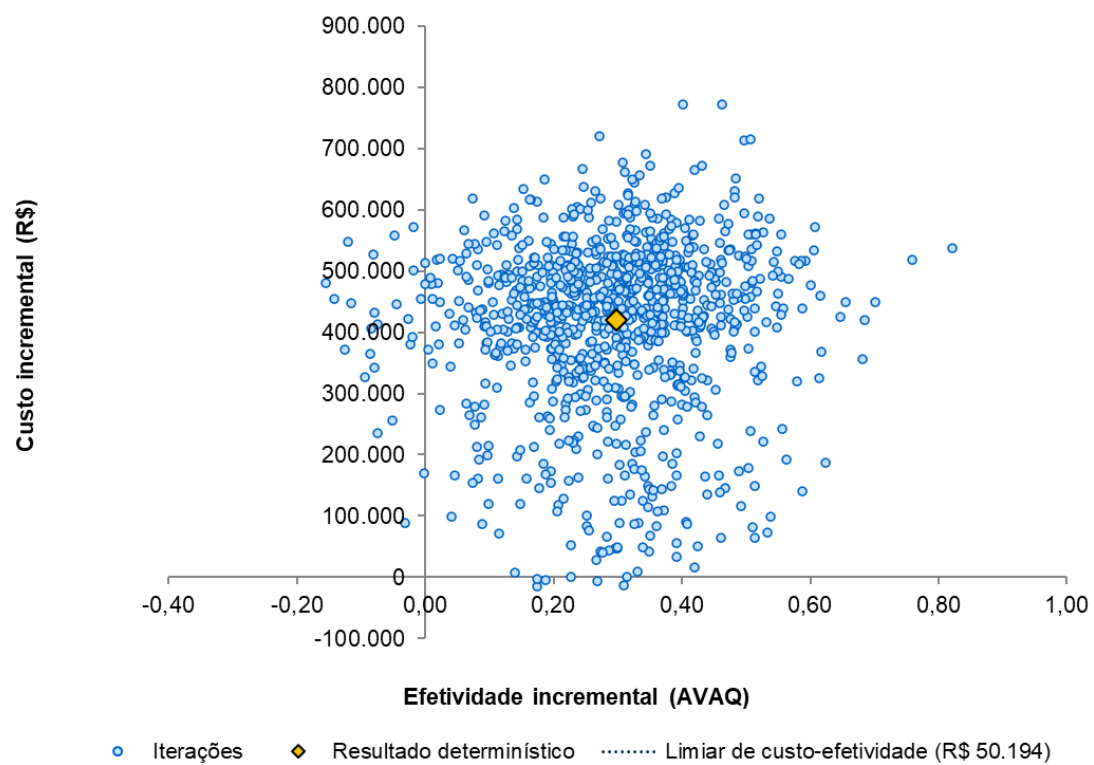


Fonte: Elaboração própria.

Figura 10. Plano de custo-efetividade – Docetaxel.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Amgen.



Fonte: Elaboração própria.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Amgen.

2. Considerações finais

No estudo CodeBreak 200, o uso de sotorasibe levou a resultados significativamente superiores em termos de taxa de resposta global, duração da resposta, taxa de controle da doença e sobrevida livre de progressão, quando comparado ao docetaxel em monoterapia. Considerando os resultados da avaliação do comitê independente cego, o sotorasibe apresentou uma SLP significativamente superior ao docetaxel, com redução de 34% no risco de progressão ou morte. De fato, além da maior taxa de resposta entre os pacientes no grupo sotorasibe, o início da resposta foi mais precoce e a duração mediana da resposta mais longa. Adicionalmente, entre pacientes com metástase cerebral, o sotorasibe proporcionou uma redução de 48% no risco de recorrência da doença no sistema nervoso central avaliada pelos investigadores, ainda que com uma significância estatística limítrofe. (13)

O perfil de segurança do uso de sotorasibe foi melhor em comparação ao uso de docetaxel, com menor taxa de eventos adversos relacionados ao tratamento, em qualquer grau e em graus 3-5. Esses eventos mais frequentes no grupo sotorasibe foram diarreia e aumento das enzimas hepáticas, especialmente entre pacientes que receberam imunoterapia mais recentemente, porém com resolução após interrupção da dose, redução ou ambos. (13) Além disso, o medicamento demonstrou melhora quanto a qualidade de vida quando comparado ao docetaxel em várias medidas, entre elas, o estado de saúde global, funcionalidade física e dispneia. O tempo mediano até a piora das pontuações também foi significativamente mais longo no grupo do sotorasibe para várias escalas, incluindo estado de saúde global (9,3 vs. 6,6 semanas), funcionalidade física (15,1 vs. 9,4 semanas) e sintomas relacionados ao câncer (dispneia 12,1 vs. 6,6 semanas; tosse 49,3 vs. 15,2 semanas). Por outro lado, os pacientes que receberam docetaxel relataram maior incômodo pelos efeitos colaterais do tratamento e experimentaram sintomas mais graves, afetando suas atividades diárias habituais.

Com base nestes resultados, uma avaliação econômica em saúde foi conduzida com base em um modelo de sobrevida particionado. O modelo foi parametrizado com dados do estudo CodeBreak 200 (sotorasibe e docetaxel monoterapia) e do estudo REVEL (efeitos relativos do tratamento com docetaxel + ramucirumabe vs. docetaxel monoterapia). (13,14) Na comparação com docetaxel + ramucirumabe, sotorasibe apresentou menor custo de tratamento (economia de aproximadamente R\$ 130 mil) e maior efetividade (0,08 e 0,09 AVAQs e AVS ganhos, respectivamente), sendo uma opção de tratamento dominante em relação a este comparador. Além disso, desconsiderando-se qualquer possível diferença de eficácia entre ambos os

medicamentos, o tratamento com sotorasibe proporciona uma redução no custo absoluto de tratamento em um ano que varia entre R\$ 21 mil e R\$ 272 mil, como evidenciado na análise de custo-minimização. Quando comparado a docetaxel em monoterapia mostrou-se uma opção de tratamento de maior custo e maior efetividade, com ganho em sobrevida de aproximadamente 4 meses. Além disso, traz a vantagem de ser uma medicação oral com capacidade de melhorar a qualidade de vida do paciente, evitando idas frequentes ao ambulatório para administração da medicação, e com maior previsibilidade orçamentária que a medicação intravenosa, pois evita perdas relacionadas a preparação e armazenamento do medicamento.

Assim, conclui-se que Lumakras® (sotorasibe) é uma opção terapêutica eficaz, segura e que proporciona benefícios econômicos para pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação de *KRAS G12C* que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior no contexto da ANS.

3. Referências bibliográficas

1. Schabath MB, Cote ML. Cancer progress and priorities: Lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020;29(2):267–77.
2. Nasim F, Sabath BF, Eapen GA. Lung Cancer. *Med Clin North Am* [Internet]. 2019 May;103(3):463–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025712518301718>
3. Ferreira CG, Abadi MD, de Mendonça Batista P, Serra FB, Peixoto RB, Okumura LM, et al. Demographic and Clinical Outcomes of Brazilian Patients With Stage III or IV Non–Small-Cell Lung Cancer: Real-World Evidence Study on the Basis of Deterministic Linkage Approach. *JCO Glob Oncol* [Internet]. 2021 Dec;(7):1454–61. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/GO.21.00228>
4. Araujo LH, Baldotto C, Castro Jr G de, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2018 Feb;44(1):55–64. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132018000100055&lng=en&tlng=en
5. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet.* 2018;391(10125):1023–75.
6. Marschner N, Zacharias S, Lordick F, Hegewisch-Becker S, Martens U, Welt A, et al. Association of Disease Progression With Health-Related Quality of Life Among Adults With Breast, Lung, Pancreatic, and Colorectal Cancer. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020 Mar 10;3(3):e200643. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2762500>
7. Araghi M, Mannani R, Heidarnajad maleki A, Hamidi A, Rostami S, Safa SH, et al. Recent advances in non-small cell lung cancer targeted therapy; an update review. *Cancer Cell Int* [Internet]. 2023 Aug 11;23(1):162. Available from: <https://cancer-ci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12935-023-02990-y>
8. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC/Capítulo “Pulmão não-pequenas células: doença avançada.” 2023. p. 25.
9. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
10. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Health.* 2022 Jan;25(1):10–31.
11. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Parecer Técnico nº 27/GEAS/GGRAS/DIPRO/2018. Brasília; 2018.
12. Mathias C, Prado GF, Mascarenhas E, Ugalde PA, Zimmer Gelatti AC, Carvalho ES, et al. Lung Cancer in Brazil. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2020;15(2):170–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.07.028>

13. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, Dingemans AMC, Mountzios G, Pless M, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2023 Mar;401(10378):733–46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673623002210>
14. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2014 Aug;384(9944):665–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361460845X>
15. Ganti AK, Klein AB, Cotala I, Seal B, Chou E. Update of Incidence, Prevalence, Survival, and Initial Treatment in Patients With Non–Small Cell Lung Cancer in the US. *JAMA Oncol* [Internet]. 2021 Dec 1;7(12):1824. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2784988>
16. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigitel Brasil 2021: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados b. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
17. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). CMED - Lista de Preços de Medicamentos. 2024; Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
18. Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. Lumakras® (sotorasibe) [Bula]. 2022. p. 8.
19. Eli Lilly do Brasil Ltda. Cyramza® (ramucirumabe) [Bula]. 2022. p. 24.
20. EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. Docetaxel [Bula]. 2017. p. 32.
21. Associação Médica Brasileira (AMB). CBHPM 2018: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. São Paulo: AMB; 2023.
22. Associação Médica Brasileira (AMB). COMUNICADO OFICIAL CBHPM. São Paulo: AMB; 2023.

ANEXO 1. MICROCUSTEIO

Recursos para infusão ONCO (intravenoso)	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Taxa de sala	100%	1	R\$ 65,00	R\$ 65,00	Planserv	71.00.301-X
Taxa de infusão/aplicação/punção	100%	1	R\$ 30,00	R\$ 30,00	Planserv	73.00.304-X
Terapia oncológica - por dia subsequente de tratamento (até o início do próximo ciclo)	100%	1	R\$ 106,83	R\$ 106,83	CBHPM 2023	2.01.04.30-8
Profissional farmacêutico (1 hora)	100%	1	R\$ 22,38	R\$ 22,38	Piso salarial	-
Profissional de enfermagem (1 hora)	100%	1	R\$ 23,17	R\$ 23,17	Piso salarial	-
Curativo 10 cm	100%	1	R\$ 3,24	R\$ 3,24	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0128274
Luva cirúrgica 7,0 (par)	100%	2	R\$ 2,30	R\$ 4,60	Revista SIMPRO HOSPITALAR	78407702
Luva procedimento	100%	3	R\$ 1,60	R\$ 4,80	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0241470
Compressa de gaze pacote com 10	100%	1	R\$ 3,69	R\$ 3,69	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0110506
Polifix 2 vias	100%	1	R\$ 5,50	R\$ 5,50	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0150881
SF 0,9% 500 mL	100%	1	R\$ 6,58	R\$ 6,58	CMED, PF 18% jun/2023	520100903157415
Equipo bomba	100%	1	R\$ 472,55	R\$ 472,55	Revista SIMPRO HOSPITALAR	78218080
Seringa desc. 10 mL	100%	2	R\$ 2,00	R\$ 4,00	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0117131
Seringa desc. 20 mL	100%	1	R\$ 4,10	R\$ 4,10	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0117132
Agulha desc. 40x12	100%	3	R\$ 0,31	R\$ 0,93	Revista SIMPRO HOSPITALAR	97050
TOTAL				R\$ 757,38		Código

DOENÇA LIVRE DE PROGRESSÃO (custo anual)

Procedimentos ambulatoriais	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	12	R\$ 122,98	R\$ 1.475,76	CBHPM 2023	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	12	R\$ 22,84	R\$ 274,03	CBHPM 2023	4.03.04.36-1
Glicose	100%	12	R\$ 10,29	R\$ 123,45	CBHPM 2023	4.03.02.04-0
Ureia	100%	12	R\$ 10,29	R\$ 123,45	CBHPM 2023	4.03.02.58-0
Creatinina	100%	12	R\$ 10,29	R\$ 123,45	CBHPM 2023	4.03.01.63-0
Sódio	100%	12	R\$ 10,29	R\$ 123,45	CBHPM 2023	4.03.02.42-3
Potássio	100%	12	R\$ 10,29	R\$ 123,45	CBHPM 2023	4.03.02.31-8
Transaminase glutâmico-piruvica (ALT)	100%	12	R\$ 18,94	R\$ 227,26	CBHPM 2023	4.03.02.50-4
Glutâmico-oxalacética (AST)	100%	12	R\$ 18,94	R\$ 227,26	CBHPM 2023	4.03.02.51-2
Fosfatase Alcalina	100%	12	R\$ 18,94	R\$ 227,26	CBHPM 2023	4.03.01.88-5
Gama GT	100%	12	R\$ 18,94	R\$ 227,26	CBHPM 2023	4.03.01.99-0
Bilirrubinas	100%	12	R\$ 10,29	R\$ 123,45	CBHPM 2023	4.03.01.39-7
Tempo de protrombina	50%	12	R\$ 14,96	R\$ 89,78	CBHPM 2023	4.03.04.59-0
T4 Livre	100%	12	R\$ 66,56	R\$ 798,72	CBHPM 2023	4.03.16.49-1
TSH	100%	12	R\$ 53,26	R\$ 639,10	CBHPM 2023	4.03.16.52-1
Radiografia de tórax (PA e perfil)	100%	4	R\$ 88,65	R\$ 354,58	CBHPM 2023	4.08.05.02-6
Tomografia computadorizada de tórax	100%	4	R\$ 890,90	R\$ 3.563,61	CBHPM 2023	4.10.01.07-9
Tomografia computadorizada de abdome	100%	2	R\$ 1.356,19	R\$ 2.712,38	CBHPM 2023	4.10.01.09-5
RNM de coluna	30%	1	R\$ 1.665,86	R\$ 499,76	CBHPM 2023	4.11.01.22-7
RNM de crânio	100%	1	R\$ 1.665,86	R\$ 1.665,86	CBHPM 2023	4.11.01.01-4
USG de tórax	30%	1	R\$ 263,57	R\$ 79,07	CBHPM 2023	4.09.01.04-1
Cintilografia óssea	100%	1	R\$ 535,01	R\$ 535,01	CBHPM 2023	4.07.06.01-0
PET-TC	30%	1	R\$ 1.661,60	R\$ 498,48	CBHPM 2023	4.10.01.22-2
Procedimento cirúrgico	15%	1	R\$ 8.415,59	R\$ 1.262,34	Planserv	85.50.508-5
Radioterapia paliativa (por campo)	0%	20	R\$ 616,31	R\$ 0,00	CBHPM 2023	4.12.03.18-6
Procedimentos intra-hospitalares	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalizações imprevistas (diária)	10%	10	R\$ 568,44	R\$ 568,44	Calculado	-
Visitas UTI (diária)	5%	10	R\$ 1.420,90	R\$ 710,45	Calculado	-
Visitas à emergência	10%	10	R\$ 460,06	R\$ 460,06	Planserv	71.00.118-1
CUSTO TOTAL				R\$ 17.837,18		

Ia. PROGRESSÃO (custo do evento)

Procedimentos ambulatoriais	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com oncologista	100%	2	R\$ 122,98	R\$ 245,96	CBHPM 2023	1.01.01.01-2
Consulta com cirurgião	100%	2	R\$ 122,98	R\$ 245,96	CBHPM 2023	1.01.01.01-2
Radiografia de tórax (PA e perfil)	100%	1	R\$ 88,65	R\$ 88,65	CBHPM 2023	4.08.05.02-6
Tomografia computadorizada de tórax	100%	1	R\$ 890,90	R\$ 890,90	CBHPM 2023	4.10.01.07-9
Tomografia computadorizada de abdome	100%	1	R\$ 1.356,19	R\$ 1.356,19	CBHPM 2023	4.10.01.09-5
RNM de crânio	100%	1	R\$ 1.665,86	R\$ 1.665,86	CBHPM 2023	4.11.01.01-4
RNM de coluna	30%	1	R\$ 1.665,86	R\$ 499,76	CBHPM 2023	4.11.01.22-7
RNM de abdome	100%	1	R\$ 1.757,82	R\$ 1.757,82	CBHPM 2023	4.11.01.17-0
USG de abdome	100%	1	R\$ 264,62	R\$ 264,62	CBHPM 2023	4.09.01.13-0
Cintilografia óssea com Tc99	100%	1	R\$ 535,01	R\$ 535,01	CBHPM 2023	4.07.06.01-0
PET-TC	100%	1	R\$ 1.661,60	R\$ 1.661,60	CBHPM 2023	4.10.01.22-2
Radioterapia	45%	20	R\$ 616,31	R\$ 5.546,79	CBHPM 2023	4.12.03.18-6
Procedimentos intra-hospitalares	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Procedimento cirúrgico	10%	1	R\$ 10.665,75	R\$ 1.066,58	Planserv	84.30.510-X
Hospitalizações (diária enfermagem)	10%	5	R\$ 568,44	R\$ 284,22	Calculado	-
Hospitalizações (diária UTI)	10%	5	R\$ 1.420,90	R\$ 710,45	Calculado	-
Visitas à emergência	10%	1	R\$ 460,06	R\$ 46,01	Planserv	71.00.118-1
Outros: (descrever o procedimento)	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Biópsia	20%	1	R\$ 377,70	R\$ 75,54	Planserv	85.50.201-5
CUSTO TOTAL				R\$ 16.941,91		

Ib. PROGRESSÃO (custo recorrente anual)

Procedimentos ambulatoriais	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	12	R\$ 122,98	R\$ 1.475,76	CBHPM 2023	1.01.01.01-2
Fisioterapia motora	30%	10	R\$ 46,63	R\$ 139,89	CBHPM 2023	2.01.03.11-5
Fisioterapia respiratória	10%	120	R\$ 81,39	R\$ 976,69	CBHPM 2023	2.01.03.22-0
Hemograma	100%	12	R\$ 22,84	R\$ 274,03	CBHPM 2023	4.03.04.36-1
Glicose	100%	12	R\$ 10,29	R\$ 123,45	CBHPM 2023	4.03.02.04-0
Ureia	100%	12	R\$ 10,29	R\$ 123,45	CBHPM 2023	4.03.02.58-0
Creatinina	100%	12	R\$ 10,29	R\$ 123,45	CBHPM 2023	4.03.01.63-0
Sódio	100%	12	R\$ 10,29	R\$ 123,45	CBHPM 2023	4.03.02.42-3
Potássio	100%	12	R\$ 10,29	R\$ 123,45	CBHPM 2023	4.03.02.31-8
Transaminase glutâmico-piruvica (ALT)	100%	12	R\$ 18,94	R\$ 227,26	CBHPM 2023	4.03.02.50-4
Glutâmico-oxalacética (AST)	100%	12	R\$ 18,94	R\$ 227,26	CBHPM 2023	4.03.02.51-2
Fosfatase Alcalina	100%	12	R\$ 18,94	R\$ 227,26	CBHPM 2023	4.03.01.88-5
Gama GT	100%	12	R\$ 18,94	R\$ 227,26	CBHPM 2023	4.03.01.99-0
Bilirrubinas	100%	12	R\$ 10,29	R\$ 123,45	CBHPM 2023	4.03.01.39-7
Tempo de protrombina	100%	12	R\$ 14,96	R\$ 179,57	CBHPM 2023	4.03.04.59-0
Radiografia de tórax (PA e perfil)	100%	4	R\$ 88,65	R\$ 354,58	CBHPM 2023	4.08.05.02-6
Tomografia computadorizada de tórax	100%	4	R\$ 890,90	R\$ 3.563,61	CBHPM 2023	4.10.01.07-9
Tomografia computadorizada de abdome	100%	4	R\$ 1.356,19	R\$ 5.424,76	CBHPM 2023	4.10.01.09-5
RNM de coluna	30%	1	R\$ 1.665,86	R\$ 499,76	CBHPM 2023	4.11.01.22-7
RNM de crânio	100%	1	R\$ 1.665,86	R\$ 1.665,86	CBHPM 2023	4.11.01.01-4
USG de tórax	100%	1	R\$ 263,57	R\$ 263,57	CBHPM 2023	4.09.01.04-1
Cintilografia óssea com Tc99	100%	2	R\$ 535,01	R\$ 1.070,02	CBHPM 2023	4.07.06.01-0
PET-TC	100%	1	R\$ 1.661,60	R\$ 1.661,60	CBHPM 2023	4.10.01.22-2
Transfusão sanguínea	50%	1	R\$ 5.824,43	R\$ 2.912,22	Calculado	-
Oxigenoterapia (valor por hora)	50%	8760	R\$ 11,00	R\$ 48.180,00	Operadora	-
Procedimentos intra-hospitalares	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalizações (diária enfermária)	10%	5	R\$ 568,44	R\$ 284,22	Calculado	-
Hospitalizações (diária UTI)	10%	5	R\$ 1.420,90	R\$ 710,45	Calculado	-
Visitas à emergência	10%	1	R\$ 460,06	R\$ 46,01	Planserv	71.00.118-1
CUSTO TOTAL				R\$ 71.332,34		

Leucopenia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 122,98	R\$ 368,94	CBHPM 2023	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	2	R\$ 22,84	R\$ 45,67	CBHPM 2023	4.03.04.36-1
Coagulograma	100%	2	R\$ 64,77	R\$ 129,53	CBHPM 2023	4.03.04.92-2
VHS	40%	2	R\$ 10,29	R\$ 8,23	CBHPM 2023	4.03.04.37-0
Proteína C reativa	100%	2	R\$ 57,05	R\$ 114,10	CBHPM 2023	4.03.08.39-1
Hemocultura	100%	2	R\$ 59,85	R\$ 119,70	CBHPM 2023	4.03.10.24-8
Radiografia de tórax	100%	2	R\$ 88,65	R\$ 177,29	CBHPM 2023	4.08.05.02-6
TC de tórax	40%	1	R\$ 890,90	R\$ 356,36	CBHPM 2023	4.10.01.07-9
ECG	100%	1	R\$ 66,12	R\$ 66,12	CBHPM 2023	4.01.01.01-0
EAS	100%	2	R\$ 21,98	R\$ 43,95	CBHPM 2023	4.03.11.21-0
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 625,43	R\$ 312,71	CBHPM 2023	4.09.01.10-6
Cultura de urina	100%	1	R\$ 47,70	R\$ 47,70	CBHPM 2023	4.03.10.21-3
TOTAL				R\$ 1.790,31		

Diarreia Graus 3 e 4

TRATAMENTO HOSPITALAR	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Diária em enfermária	95%	3	R\$ 568,44	R\$ 1.620,05	Calculado	-
Diária em UTI	5%	3	R\$ 1.420,90	R\$ 213,14	Calculado	-
Hemograma	100%	3	R\$ 22,84	R\$ 68,51	CBHPM 2023	4.03.04.36-1
Glicose	100%	3	R\$ 10,29	R\$ 30,86	CBHPM 2023	4.03.02.04-0
Ureia	100%	3	R\$ 10,29	R\$ 30,86	CBHPM 2023	4.03.02.58-0
Creatinina	100%	3	R\$ 10,29	R\$ 30,86	CBHPM 2023	4.03.01.63-0
Sódio	100%	3	R\$ 10,29	R\$ 30,86	CBHPM 2023	4.03.02.42-3
Potássio	100%	3	R\$ 10,29	R\$ 30,86	CBHPM 2023	4.03.02.31-8
ECG	100%	3	R\$ 66,12	R\$ 198,35	CBHPM 2023	4.01.01.01-0
Ringer com lactato 1000 ml	100%	6	R\$ 10,79	R\$ 64,76	CMED, PF18%, 06/2023	511216120033403
Loperamida 12mg/dia	100%	18	R\$ 0,27	R\$ 4,78	CMED, PF18%, 06/2023	517610202118114
TRATAMENTO AMBULATORIAL	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 122,98	R\$ 245,96	CBHPM 2023	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	2	R\$ 22,84	R\$ 45,67	CBHPM 2023	4.03.04.36-1
Glicose	100%	2	R\$ 10,29	R\$ 20,57	CBHPM 2023	4.03.02.04-0
Ureia	100%	2	R\$ 10,29	R\$ 20,57	CBHPM 2023	4.03.02.58-0
Creatinina	100%	2	R\$ 10,29	R\$ 20,57	CBHPM 2023	4.03.01.63-0
Sódio	100%	2	R\$ 10,29	R\$ 20,57	CBHPM 2023	4.03.02.42-3
Potássio	100%	2	R\$ 10,29	R\$ 20,57	CBHPM 2023	4.03.02.31-8
ECG	100%	1	R\$ 66,12	R\$ 66,12	CBHPM 2023	4.01.01.01-0
CUSTO TOTAL - Diarreia Graus 3 e 4				R\$ 2.784,51		

Fadiga/Astenia Graus 3 e 4

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 122,98	R\$ 245,96	CBHPM 2023	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	1	R\$ 22,84	R\$ 22,84	CBHPM 2023	4.03.04.36-1
Glicose	100%	1	R\$ 10,29	R\$ 10,29	CBHPM 2023	4.03.02.04-0
Ureia	100%	1	R\$ 10,29	R\$ 10,29	CBHPM 2023	4.03.02.58-0
VHS	60%	1	R\$ 10,29	R\$ 6,17	CBHPM 2023	4.03.04.37-0
Proteína C reativa	100%	1	R\$ 57,05	R\$ 57,05	CBHPM 2023	4.03.08.39-1
ECG	100%	1	R\$ 66,12	R\$ 66,12	CBHPM 2023	4.01.01.01-0
Ecocardiograma	100%	1	R\$ 625,43	R\$ 625,43	CBHPM 2023	4.09.01.10-6
Radiografia tórax	100%	1	R\$ 88,65	R\$ 88,65	CBHPM 2023	4.08.05.02-6
CUSTO TOTAL - Fadiga				R\$ 1.132,78		

Neutropenia febril

Versão final						
TRATAMENTO HOSPITALAR	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Diária em enfermaria	100%	14	R\$ 568,44	R\$ 7.958,16	Calculado	-
Diária em UTI	40%	2	R\$ 1.420,90	R\$ 1.136,72	Calculado	-
Hemograma	100%	3	R\$ 22,84	R\$ 68,51	CBHPM 2023	4.03.04.36-1
Glicose	100%	2	R\$ 10,29	R\$ 20,57	CBHPM 2023	4.03.02.04-0
Ureia	100%	2	R\$ 10,29	R\$ 20,57	CBHPM 2023	4.03.02.58-0
Gasometria arterial	100%	3	R\$ 48,16	R\$ 144,48	CBHPM 2023	4.03.02.01-6
Coagulograma	70%	2	R\$ 64,77	R\$ 90,67	CBHPM 2023	4.03.04.92-2
VHS	100%	2	R\$ 10,29	R\$ 20,57	CBHPM 2023	4.03.04.37-0
Proteína C reativa	100%	2	R\$ 57,05	R\$ 114,10	CBHPM 2023	4.03.08.39-1
Hemocultura	100%	2	R\$ 59,85	R\$ 119,70	CBHPM 2023	4.03.10.24-8
ECG	100%	2	R\$ 66,12	R\$ 132,23	CBHPM 2023	4.01.01.01-0
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 625,43	R\$ 312,71	CBHPM 2023	4.09.01.10-6
Radiografia tórax	100%	1	R\$ 88,65	R\$ 88,65	CBHPM 2023	4.08.05.02-6
TC tórax	60%	1	R\$ 890,90	R\$ 534,54	CBHPM 2023	4.10.01.07-9
EAS	100%	2	R\$ 21,98	R\$ 43,95	CBHPM 2023	4.03.11.21-0
Cultura urina	100%	2	R\$ 47,70	R\$ 95,39	CBHPM 2023	4.03.10.21-3
Cefepime 4g/dia	90%	14	R\$ 239,08	R\$ 3.012,41	CMED, PF18%, 06/2023	500101203154110
Anfotericina B 50 mg/dia	40%	5	R\$ 26,58	R\$ 53,17	CMED, PF18%, 06/2023	533024602157418
Albendazol 400mg	30%	3	R\$ 6,65	R\$ 5,99	CMED, PF18%, 06/2023	541818100089206
Secnidazol 2g	30%	1	R\$ 16,45	R\$ 4,94	CMED, PF18%, 06/2023	5.04617E+14
Filgrastima 50mcg/dia	100%	10	R\$ 99,02	R\$ 990,21	CMED, PF18%, 06/2023	504412524151414
TRATAMENTO AMBULATORIAL	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	4	R\$ 122,98	R\$ 491,92	CBHPM 2023	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	3	R\$ 22,84	R\$ 68,51	CBHPM 2023	4.03.04.36-1
Coagulograma	100%	3	R\$ 64,77	R\$ 194,30	CBHPM 2023	4.03.04.92-2
VHS	40%	3	R\$ 10,29	R\$ 12,34	CBHPM 2023	4.03.04.37-0
Proteína C reativa	100%	3	R\$ 57,05	R\$ 171,15	CBHPM 2023	4.03.08.39-1
Hemocultura	100%	3	R\$ 59,85	R\$ 179,55	CBHPM 2023	4.03.10.24-8
Radiografia de tórax	100%	3	R\$ 88,65	R\$ 265,94	CBHPM 2023	4.08.05.02-6
TC de tórax	50%	1	R\$ 890,90	R\$ 445,45	CBHPM 2023	4.10.01.07-9
ECG	100%	1	R\$ 66,12	R\$ 66,12	CBHPM 2023	4.01.01.01-0
EAS	100%	3	R\$ 21,98	R\$ 65,93	CBHPM 2023	4.03.11.21-0
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 625,43	R\$ 312,71	CBHPM 2023	4.09.01.10-6
Cultura de urina	100%	3	R\$ 47,70	R\$ 143,09	CBHPM 2023	4.03.10.21-3
TOTAL				R\$ 17.385,27		

Elevação de ALT e AST	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 122,98	R\$ 245,96	CBHPM 2023	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	2	R\$ 22,84	R\$ 45,67	CBHPM 2023	4.03.04.36-1
Provas de função hepática (bilirrubinas, eletrofo	100%	2	R\$ 133,04	R\$ 266,07	CBHPM 2023	4.03.12.15-1
USG fígado	50%	1	R\$ 264,62	R\$ 132,31	CBHPM 2023	4.09.01.13-0
CUSTO TOTAL - Elevação AST				R\$ 690,01		

Neutropenia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 122,98	R\$ 368,94	CBHPM 2023	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	2	R\$ 22,84	R\$ 45,67	CBHPM 2023	4.03.04.36-1
Coagulograma	100%	2	R\$ 64,77	R\$ 129,53	CBHPM 2023	4.03.04.92-2
VHS	50%	2	R\$ 10,29	R\$ 10,29	CBHPM 2023	4.03.04.37-0
Proteína C reativa	100%	2	R\$ 57,05	R\$ 114,10	CBHPM 2023	4.03.08.39-1
Hemocultura	100%	2	R\$ 59,85	R\$ 119,70	CBHPM 2023	4.03.10.24-8
Radiografia de tórax	100%	2	R\$ 88,65	R\$ 177,29	CBHPM 2023	4.08.05.02-6
TC de tórax	50%	1	R\$ 890,90	R\$ 445,45	CBHPM 2023	4.10.01.07-9
ECG	100%	1	R\$ 66,12	R\$ 66,12	CBHPM 2023	4.01.01.01-0
EAS	100%	1	R\$ 21,98	R\$ 21,98	CBHPM 2023	4.03.11.21-0
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 625,43	R\$ 312,71	CBHPM 2023	4.09.01.10-6
Cultura de urina	100%	1	R\$ 47,70	R\$ 47,70	CBHPM 2023	4.03.10.21-3
TOTAL				R\$ 1.859,48		

CUSTO DO FIM DE VIDA

TRATAMENTO HOSPITALAR	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Diária em enfermaria	100%	10	R\$ 568,44	R\$ 5.684,40	Calculado	-
Diária em UTI	20%	5	R\$ 1.420,90	R\$ 1.420,90	Calculado	-
Traqueostomia	20%	1	R\$ 631,62	R\$ 126,32	Planerv	85.50.303-5
Hemograma	100%	5	R\$ 22,84	R\$ 114,18	CBHPM 2023	4.03.04.36-1
Glicose	100%	5	R\$ 10,29	R\$ 51,44	CBHPM 2023	4.03.02.04-0
Ureia	100%	5	R\$ 10,29	R\$ 51,44	CBHPM 2023	4.03.02.58-0
Coagulograma	100%	5	R\$ 64,77	R\$ 323,84	CBHPM 2023	4.03.04.92-2
Creatinina	100%	5	R\$ 28,29	R\$ 141,45	CBHPM 2023	4.03.01.64-8
Hemocultura	50%	1	R\$ 59,85	R\$ 29,93	CBHPM 2023	4.03.10.24-8
Radiografia de tórax	50%	5	R\$ 88,65	R\$ 221,61	CBHPM 2023	4.08.05.02-6
Tomografia computadorizada	60%	1	R\$ 890,90	R\$ 534,54	CBHPM 2023	4.10.01.07-9
TOTAL - Tratamento Hospitalar				R\$ 8.700,04		

ANEXO 2. PARÂMETROS AVALIADOS EM ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Parâmetros	Base	Limite inferior	Limite superior	Distribuição
Population - cohort age	63,5	62,5	64,5	Normal
Population - % female	40,9%	35,7%	46,1%	Beta
Population - weight (kg)	74,1	72,3	75,9	Normal
Population - BSA (m2)	1,66	1,64	1,69	Normal
HR OS Sotorasib vs Docetaxel p1	0,82	0,14	1,33	Log-normal
HR OS Sotorasib vs Docetaxel p2	0,82	0,14	1,33	Log-normal
HR OS Sotorasib vs Docetaxel p3	0,82	0,14	1,33	Log-normal
HR OS Sotorasib vs Docetaxel p4	0,82	0,14	1,33	Log-normal
HR OS Docetaxel vs Sotorasib p1	1,22	0,75	7,25	Log-normal
HR OS Docetaxel vs Sotorasib p2	1,22	0,75	7,25	Log-normal
HR OS Docetaxel vs Sotorasib p3	1,22	0,75	7,25	Log-normal
HR OS Docetaxel vs Sotorasib p4	1,22	0,75	7,25	Log-normal
HR OS vs Docetaxel overall Docetaxel + ramucirumab	0,86	0,75	0,98	Log-normal
HR OS Docetaxel + ramucirumab vs Docetaxel p1	0,00	0,00	0,00	Log-normal
HR OS Docetaxel + ramucirumab vs Docetaxel p2	0,00	0,00	0,00	Log-normal
HR OS Docetaxel + ramucirumab vs Docetaxel p3	0,00	0,00	0,00	Log-normal
HR OS Docetaxel + ramucirumab vs Docetaxel p4	0,00	0,00	0,00	Log-normal
HR PFS Sotorasib vs Docetaxel p1	0,65	0,50	0,82	Log-normal
HR PFS Sotorasib vs Docetaxel p2	0,65	0,50	0,82	Log-normal
HR PFS Sotorasib vs Docetaxel p3	0,65	0,50	0,82	Log-normal
HR PFS Docetaxel vs Sotorasib p1	1,55	1,30	1,80	Log-normal
HR PFS Docetaxel vs Sotorasib p2	1,55	1,30	1,80	Log-normal
HR PFS Docetaxel vs Sotorasib p3	1,55	1,30	1,80	Log-normal
HR PFS vs Docetaxel overall Docetaxel + ramucirumab	0,76	0,68	0,86	Log-normal
AE rate Sotorasib - Anaemia	0,00%	0,00%	0,00%	Beta
AE rate Sotorasib - Decreased neutrophils	0,00%	0,00%	0,00%	Beta
AE rate Sotorasib - Decreased white blood cell count	0,00%	0,00%	0,00%	Beta
AE rate Sotorasib - Diarrhea	11,83%	7,43%	17,10%	Beta
AE rate Sotorasib - Dyspnea	0,00%	0,00%	0,00%	Beta
AE rate Sotorasib - Fatigue	0,59%	0,02%	2,17%	Beta
AE rate Sotorasib - Febrile neutropenia	0,00%	0,00%	0,00%	Beta
AE rate Sotorasib - Increased alanine aminotransferase	7,69%	4,18%	12,14%	Beta
AE rate Sotorasib - Increased aspartate aminotransferase	5,33%	2,48%	9,17%	Beta
AE rate Sotorasib - Neutropenia	0,00%	0,00%	0,00%	Beta
AE rate Sotorasib - Pneumonia	0,00%	0,00%	0,00%	Beta

AE rate Docetaxel - Anaemia	0,00%	0,00%	0,00%	Beta
AE rate Docetaxel - Decreased neutrophils	0,00%	0,00%	0,00%	Beta
AE rate Docetaxel - Decreased white blood cell count	1,99%	0,41%	4,73%	Beta
AE rate Docetaxel - Diarrhea	1,99%	0,41%	4,73%	Beta
AE rate Docetaxel - Dyspnea	0,00%	0,00%	0,00%	Beta
AE rate Docetaxel - Fatigue	5,96%	2,78%	10,24%	Beta
AE rate Docetaxel - Febrile neutropenia	5,30%	2,33%	9,38%	Beta
AE rate Docetaxel - Increased alanine aminotransferase	0,00%	2,33%	9,38%	Beta
AE rate Docetaxel - Increased aspartate aminotransferase	0,00%	0,00%	0,00%	Beta
AE rate Docetaxel - Neutropenia	8,61%	0,00%	0,00%	Beta
AE rate Docetaxel - Pneumonia	0,00%	4,70%	13,56%	Beta
AE rate Docetaxel + ramucirumab - Anaemia	0,00%	0,00%	0,00%	Beta
AE rate Docetaxel + ramucirumab - Decreased neutrophils	0,00%	0,00%	0,00%	Beta
AE rate Docetaxel + ramucirumab - Decreased white blood cell count	13,72%	11,14%	16,51%	Beta
AE rate Docetaxel + ramucirumab - Diarrhea	4,63%	3,12%	6,40%	Beta
AE rate Docetaxel + ramucirumab - Dyspnea	0,00%	0,00%	0,00%	Beta
AE rate Docetaxel + ramucirumab - Fatigue	14,04%	11,43%	16,86%	Beta
AE rate Docetaxel + ramucirumab - Febrile neutropenia	15,95%	13,19%	18,91%	Beta
AE rate Docetaxel + ramucirumab - Increased alanine aminotransferase	0,00%	0,00%	0,00%	Beta
AE rate Docetaxel + ramucirumab - Increased aspartate aminotransferase	0,00%	0,00%	0,00%	Beta
AE rate Docetaxel + ramucirumab - Neutropenia	48,80%	44,90%	52,72%	Beta
AE rate Docetaxel + ramucirumab - Pneumonia	0,00%	0,00%	0,00%	Beta
Pct already tested KRAS-G12C	0,53	0,42	0,63	Beta
Prevalence KRAS-G12C in pop to be tested	0,12	0,11	0,12	Beta
Sensitivity KRAS-G12C test	1,00	0,00	0,00	Beta
Cost/pack Sotorasib	60.520,88	48.416,70	72.625,06	Gamma
Discount sotorasib	0,00	0,00	0,00	Beta
N tabs/pack Sotorasib	240,00	0,00	0,00	Gamma
N 120mg tabs/day Sotorasib	8,00	0,00	0,00	Gamma
RDI - Sotorasib	0,86	0,45	1,00	Beta
N administrations per week Sotorasib	7,00	0,00	0,00	Gamma
Docetaxel Price per pack	5.458,22	0,00	0,00	Gamma
Docetaxel Number of vials per pack	1,00	0,00	0,00	Gamma
Docetaxel Mg per vial	80,00	0,00	0,00	Gamma
Docetaxel Dose, as monotherapy (mg/m2)	75,00	0,00	0,00	Gamma
Docetaxel Dose, as combination therapy (mg/m2)	75,00	0,00	0,00	Gamma
RDI - Docetaxel	0,90	0,65	100,00%	Beta

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Amgen.

N administrations per week Docetaxel	0,33	0,00	0,00	Gamma
Ramucirumab price per pack	23.173,68	18.538,94	27.808,42	Gamma
Ramucirumab Discount on price per pack	0,00	0,00	0,00	Beta
Ramucirumab Number of vials per pack	1,00	0,00	0,00	Gamma
Ramucirumab Mg per vial	500,00	0,00	0,00	Gamma
Ramucirumab Relative dose intensity	94,60%	75,68%	100,00%	Beta
Ramucirumab Number of administrations per week	0,33	0,76	1,00	Gamma
Admin costs/wk - Sotorasib	0,00	0,00	0,00	Gamma
Admin costs/admin - Docetaxel	757,38	605,90	908,85	Gamma
Admin costs/admin - Ramucirumab	757,38	0,00	0,00	Gamma
Management costs/wk - Progression-free	341,85	273,48	410,22	Gamma
Management costs/wk - Post-progression	1.367,08	1.093,66	1.640,50	Gamma
One-off cost at progression	16.941,91	13.553,52	20.330,29	Gamma
Terminal care costs (one-off)	8.700,04	6.960,03	10.440,05	Gamma
Societal costs (one-off)	0,00	0,00	0,00	Gamma
Mngt costs/AE - Anaemia	10.133,25	8.106,60	12.159,90	Gamma
Mngt costs/AE - Decreased neutrophils	1.859,48	1.487,59	2.231,38	Gamma
Mngt costs/AE - Decreased white blood cell count	1.790,31	1.432,25	2.148,37	Gamma
Mngt costs/AE - Diarrhea	2.784,51	2.227,61	3.341,42	Gamma
Mngt costs/AE - Dyspnea	1.599,86	1.279,89	1.919,84	Gamma
Mngt costs/AE - Fatigue	1.132,78	906,23	1.359,34	Gamma
Mngt costs/AE - Febrile neutropenia	17.385,27	13.908,21	20.862,32	Gamma
Mngt costs/AE - Increased alanine aminotransferase	690,01	552,01	828,02	Gamma
Mngt costs/AE - Increased aspartate aminotransferase	690,01	552,01	828,02	Gamma
Mngt costs/AE - Neutropenia	1.859,48	1.487,59	2.231,38	Gamma
Mngt costs/AE - Pneumonia	4.557,02	3.645,62	5.468,42	Gamma
Unit cost KRAS G12C test	1.276,37	1.021,10	1.531,64	Gamma
Sotorasib: Utility PF CodeBreak 200	0,833	0,828	0,838	Beta
Sotorasib: Disutility PP vs PF CodeBreak 200	0,779	0,764	0,794	Gamma

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Amgen.

ORIGIN

HEALTH

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da Amgen.