



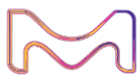
Tepotinibe para o tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com mutação do tipo *skipping* (mutação em salto) no éxon 14 do gene *MET* (*MET*ex14) em pacientes sem tratamento prévio.

Análise de Impacto Orçamentário

Demandante:

Merck S/A

Maio de 2026



AUTORES E REVISORES DO DOCUMENTO

- Natália Caldeira de Carvalho

Gerente Sênior de Estratégia de Acesso, Economia da Saúde e Preços – Merck

- Renata Cristina Antunes Grothe

Especialista em Estratégia de Acesso e Economia da Saúde – Merck

- Lislaine Wensing

Gerente Médico para Câncer de Pulmão – Merck

- Adriano Gonçalves e Silva – CRM 19.616-PR

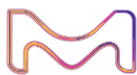
Médico Oncologista Clínico

- Gilberto de Castro Junior – CRM 84448-SP

Médico Oncologista Clínico

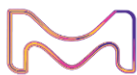
- André Ferreira de Azeredo da Silva – CRM 28219-RS

Médico epidemiologista e internista



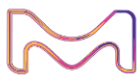
Sumário

AUTORES E REVISORES DO DOCUMENTO	1
LISTA DE TABELAS	4
LISTA DE QUADROS	5
LISTA DE FIGURAS	5
RESUMO EXECUTIVO	6
1. OBJETIVO	8
2. MÉTODOS	8
2.1 VISÃO GERAL, PERSPECTIVA E HORIZONTE TEMPORAL	8
2.2 CENÁRIOS EM COMPARAÇÃO E TRATAMENTOS CONSIDERADOS	8
2.3 COTAS DE MERCADO E TAXA DE INCORPORAÇÃO DE TEPOTINIBE	9
2.4 ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO-ALVO	9
<i>2.4.1 Estimativas da duração média de cada tratamento</i>	<i>11</i>
2.5 CUSTOS CONSIDERADOS	12
<i>2.5.1 Custos dos tratamentos de primeira linha</i>	<i>12</i>
<i>2.5.2 Custos dos tratamentos subsequentes (segunda linha)</i>	<i>15</i>
<i>2.5.3 Custo do teste para mutação do tipo skipping do METex14</i>	<i>19</i>
2.6 ANÁLISES DE SENSIBILIDADE	21
3. RESULTADOS	21
3.1 RESULTADO DA ANÁLISE DO CASO-BASE	21
3.2 RESULTADOS DAS ANÁLISES DE SENSIBILIDADE	24
4. DISCUSSÃO	24
5. CONCLUSÃO	25
6. REFERÊNCIAS	27



LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – PARÂMETROS APLICADOS NA ESTIMATIVA EPIDEMIOLÓGICA DO TAMANHO DA POPULAÇÃO-ALVO	10
TABELA 2 – ESTIMATIVA PARA O TAMANHO DA POPULAÇÃO-ALVO PARA O TRATAMENTO COM TEPOTINIBE ENTRE OS ANOS DE 2026 E 2030.	11
TABELA 3 – PREÇOS DOS MEDICAMENTOS CONSIDERADOS NA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO:.....	13
TABELA 4 – CUSTOS MÉDIOS POR ADMINISTRAÇÃO POR ESQUEMA TERAPÊUTICO EM COMPARAÇÃO	14
TABELA 5 – MEDICAMENTOS, DOSES E CUSTOS DOS TRATAMENTOS EM SEGUNDA LINHA CONSIDERADOS NO MODELO.	17
TABELA 6 – ESTIMATIVA PARA O CUSTO MÉDIO POR PACIENTE TRATADO EM SEGUNDA LINHA, DE ACORDO COM O TRATAMENTO RECEBIDO EM PRIMEIRA LINHA.....	18
TABELA 7 – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO TOTAL DA INCLUSÃO DE TEPOTINIBE PARA CPNPC COM MUTAÇÃO <i>SKIPPING</i> METex14 NA SAÚDE SUPLEMENTAR.....	22
TABELA 8. ANÁLISES DE SENSIBILIDADE	24

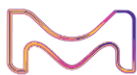


LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – COTAS DE MERCADO PARA O CENÁRIO DE REFERÊNCIA	9
--	---

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO TOTAL DA INCLUSÃO DE TEPOTINIBE PARA CPNPC COM MUTAÇÃO <i>SKIPPING</i> METex14 NA SAÚDE SUPLEMENTAR.....	19
FIGURA 2 – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO TOTAL DA INCLUSÃO DE TEPOTINIBE PARA CPNPC COM MUTAÇÃO <i>SKIPPING</i> METex14 NA SAÚDE SUPLEMENTAR.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
FIGURA 3 – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO TOTAL DA INCLUSÃO DE TEPOTINIBE PARA CPNPC COM MUTAÇÃO <i>SKIPPING</i> METex14 NA SAÚDE SUPLEMENTAR.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.



RESUMO EXECUTIVO

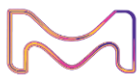
Objetivo: Estimar os custos a serem incorridos como reserva orçamentária para os anos de 2026 a 2030 (horizonte de 5 anos) pela inclusão de tepotinibe para CPNPC avançado, com mutação do tipo *skipping* (mutação em salto) do METex14, para pacientes sem tratamento prévio, sob a perspectiva da saúde suplementar no Brasil.

Métodos: Nessa análise, os custos a serem incorridos pelas operadoras da saúde suplementar foram projetados por um horizonte temporal de 5 anos. A população-alvo foi estimada pelo método epidemiológico, baseado em estimativas oficiais do INCA relativas à incidência do câncer de pulmão para o triênio 2026-2028, aplicado à população coberta pela saúde suplementar no período de 2026-2030 (projeções a partir de dados da ANS e da taxa de crescimento populacional estimada pelo IBGE). Para complementar o funil de pacientes, foram selecionados estudos da literatura que relataram as proporções de pacientes diagnosticados com CPNPC com doença avançada e proporções da mutação tipo *skipping* do éxon 14 no gene MET. A mesma estrutura de custos da análise de custo-minimização foi utilizada na análise de impacto orçamentário.

No caso-base, foram incluídos custos dos medicamentos; custos de administração de IT + QT; custo com o tratamento de segunda-linha, considerando que 57% dos pacientes tratados em primeira linha recebam a segunda linha. A duração média de cada tratamento foi estimada a partir da média das sobrevidas livres de progressão reportadas no estudo VISION para tepotinibe e estudo KEYNOTE-189 para IT + QT. Todos os medicamentos foram valorados a partir da tabela CMED de abril de 2026, com preço fábrica e ICMS 18% (PF18%). Os custos de administração dos medicamentos foram valorados de acordo com a faixa III da tabela CBHPM 2023.

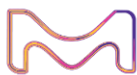
O tamanho da população-alvo foi estimado em uma média anual de 181 casos (179 a 182 casos ao ano durante o horizonte temporal de 5 anos). A taxa de incorporação para tepotinibe considerou uma progressão linear de 40% no primeiro ano até 80% de utilização no quinto ano da análise.

Resultados: Na análise do caso-base, que incluiu o custo do teste genético para 10% da população elegível à testagem, a incorporação de tepotinibe na saúde suplementar para a indicação CPNPC avançado com mutação *skipping* METex14 para pacientes sem tratamento prévio resultou em uma redução média de custos de -R\$ 24 milhões de reais a cada ano e de -R\$ 120,8 milhões de reais acumulados em 5 anos. Esses são valores a serem poupados pelo sistema de saúde suplementar pela incorporação de tepotinibe.



Todas as análises de sensibilidade realizadas posteriormente mostraram economia substancial para o sistema de saúde suplementar.

Discussão e conclusões: A análise de impacto orçamentário demonstra, em um modelo conservador, transparente, reprodutível e próximo à realidade, que a incorporação de tepotinibe resultará em relevante economia de recursos para o sistema de saúde suplementar no Brasil.



1. OBJETIVO

O objetivo da presente análise de impacto orçamentário (AIO) é estimar os custos a serem incorridos como reserva orçamentária para os anos de 2026 a 2030 (horizonte de 5 anos) pela inclusão de tepotinibe para CPNPC avançado com mutação do tipo *skipping* METex14 para pacientes sem tratamento prévio (1L) sob a perspectiva da saúde suplementar.

2. MÉTODOS

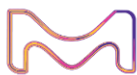
2.1 VISÃO GERAL, PERSPECTIVA E HORIZONTE TEMPORAL

O modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido em planilha eletrônica sob a perspectiva da saúde suplementar para um horizonte temporal de cinco anos. Não foram aplicadas taxas de desconto nas projeções. O período alvo para a análise foi de 2026 a 2030. O modelo seguiu as recomendações de boas práticas para estudos de impacto orçamentário adotadas em âmbito internacional e as recomendações para realização de avaliação de tecnologias em saúde no Brasil¹⁻³.

2.2 CENÁRIOS EM COMPARAÇÃO E TRATAMENTOS CONSIDERADOS

O caso-base para a análise de impacto orçamentário consistiu na comparação entre um cenário atual, composto pelo tratamento com a associação de imunoterapia e quimioterapia (IT+QT), e um cenário alternativo, que considera a taxa de difusão gradual de tepotinibe para uma proporção de 40% a 80% dos pacientes elegíveis, ao longo de 5 anos. Essa taxa de difusão foi adotada por se tratar de um cenário no qual tepotinibe seria a única terapia-alvo disponível para o tratamento da mutação *skipping* METex14, seguindo o mesmo racional proposto pela ANS na avaliação de outras terapias-alvo para o tratamento oncológico.⁴

A combinação de imunoterapia e quimioterapia selecionada para o cenário comparador consiste no esquema pembrolizumabe + pemetrexede + platina (27,6% cisplatina e 74,4% carboplatina)⁵. Esse esquema é indicado pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica – SBOC, para pacientes com CPNPC avançado, sem mutação dirigida e sem tratamento prévio na saúde suplementar.⁶ A seleção dos medicamentos considerados no cenário atual foi validada em um



painel de 5 oncologistas clínicos brasileiros atuantes na saúde suplementar realizado em fevereiro de 2023.

2.3 COTAS DE MERCADO E TAXA DE INCORPORAÇÃO DE TEPOTINIBE

Para o cenário de referência, considerou-se que todos os pacientes elegíveis ao uso de tepotinibe seriam submetidos ao tratamento com IT + QT⁶.

O cenário alternativo considerou a taxa de difusão gradual e linear de tepotinibe a uma taxa incremental de 10% ao ano, iniciando em 40% de utilização no ano 1 e atingindo 80% de utilização no ano 5. Considerou-se que os demais pacientes seriam tratados com IT + QT.

Quadro 1 – Cotas de mercado para o cenário de referência

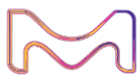
Cenário de referência (atual)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Tepotinibe	0%	0%	0%	0%	0%
IT+QT	100%	100%	100%	100%	100%
Total	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário alternativo (incorporação tepotinibe)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Tepotinibe	40%	50%	60%	70%	80%
IT+QT	60%	50%	40%	30%	20%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

IT+QT, quimioterapia mais imunoterapia com pembrolizumabe, pemetrexede e uma platina.

2.4 ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL

Visão geral dos métodos usados para estimativa da população elegível

O tamanho da população elegível foi estimado pelo método epidemiológico, levando em consideração as proporções esperadas de casos de CPNPC em estágio avançado e portadores da mutação *skipping* METex14, sem tratamento prévio, entre pacientes atendidos pela saúde suplementar^{8,9}. Foram realizadas projeções baseadas na incidência conforme relatada pelo INCA (Instituto Nacional de Câncer, Estimativa – Incidência de Câncer no Brasil



2026)¹⁰ e nas proporções relatadas na literatura para CPNPC, para doença avançada ao diagnóstico e para a frequência da mutação MET de interesse, obtendo-se uma proporção de casos incidentes (**Tabela 1**)^{11,12}. Considerando que a mediana da sobrevida livre de progressão relatada na literatura para pacientes com a doença-alvo tratados com tepotinibe é de 12,6 meses e para pacientes tratados com IT+QT é de 9 meses, foi assumido no estudo de impacto orçamentário que os casos incidentes calculados a cada ano seriam tratados dentro de um mesmo ano, sem acúmulo de pacientes em tratamento para os anos subsequentes.

Tabela 1 – Parâmetros aplicados na estimativa epidemiológica do tamanho da população-alvo

Parâmetro	Valor	Fonte	Funil Epidemiológico
População total da saúde suplementar (ano 2026)	53.284.722	SIB - Sistema de Informação de Beneficiários ref: Dez/2025	(A) = 53.284.722
Taxa de incidência (anual, por 100.000 habitantes)	16,51	Projeção para o triênio 2026-2028. Ministério da Saúde, INCA, Estimativas de Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil, 2026 a 2028 ¹⁰	(A) x 16,51/100000 = 8.797 = (B)
Proporção CPNPC	85%	Baldotto et al, 2018 ⁷ ; Ganti et al, 2021 ¹³ ; Travis et al, 2011 ¹⁴	(B) x 0.85 = 7.478 = (C)
Proporção dos CPNPC com doença avançada (Estádios IIIb e IV)	80%	Araujo et al, 2018 ¹²	(C) x 0.80 = 5.982 = (D)
Proporção com Mutação <i>skipping</i> METex14	3%	Socinski et al, 2021 ¹¹	(D) x 0.03 = 179 (2026)

A **Tabela 2** apresenta as estimativas para o tamanho da população-alvo no cenário de referência durante o horizonte de tempo da análise de impacto orçamentário.

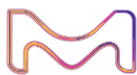


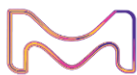
Tabela 2 – Estimativa para o tamanho da população-alvo para o tratamento com Tepotinibe entre os anos de 2026 e 2030.

Elemento considerado	2026	2027	2028	2029	2030
População total da saúde suplementar projetada para cada ano	53.284.722	53.470.726	53.646.732	53.813.495	53.971.550
Casos novos Câncer de Pulmão a cada ano (INCA 16,51/100 mil a partir de 2026)	8.797	8.828	8.857	8.885	8.911
Proporção CPNPC = 85%	7.478	7.504	7.529	7.552	7.574
Proporção com doença avançada (Estádios IIIb e IV) = 80%	5.982	6.003	6.023	6.042	6.059
Proporção com Mutação <i>skipping</i> METex14 = 3%	179	180	181	181	182

2.4.1 Estimativas da duração média de cada tratamento

O modelo inclui duas opções para estimar duração média de cada tratamento, para as tecnologias comparadas, em primeira linha.

- **Opção 1 – Tempo de tratamento limitado à média das sobrevidas livres de progressão apresentadas no estudo VISION e KEYNOTE-189:** De acordo com o estudo de mundo real de Pecci e colaboradores², inibidores de MET altamente seletivos possuem eficácia numericamente superior à IT + QT, entretanto, sem significância estatística. Dessa forma, para definir a duração de tratamento adotada no modelo, calculou-se a média da sobrevida livre de progressão apresentada para cada uma das tecnologias de acordo com os dados mais atualizados dos estudos VISION (12,6 meses)¹⁴ e KEYNOTE-189 (9 meses)¹⁵, de modo a representar que os pacientes não continuam em tratamento após a progressão da doença, vindo a óbito ou trocando de terapia. A duração média de tratamento foi, então, limitada a 10,8 meses.
 - O custo total de tratamento foi calculado pela soma do custo do medicamento (por exemplo, no caso de tepotinibe, o custo de comprar uma caixa com 60 comprimidos para uso ao longo de 30 dias) e o custo da administração (apenas para medicamentos injetáveis), limitado a 10,8 meses de tratamento.



- **Opção 2 – Tempo de tratamento limitado à sobrevida livre de progressão:** Nessa opção, limitamos o tempo em tratamento à mediana sobrevida livre de progressão de cada estudo pivotal.
 - Para tepotinibe, foi considerada a SLP mediana de 12,6 meses relatada na publicação dos resultados mais recentes do estudo VISION¹⁴, para pacientes de primeira linha.
 - Para imuno-quimioterapia, foi considerada a SLP mediana de 9 meses relatada na publicação dos resultados mais recentes do estudo KEYNOTE-189¹⁵.

A opção 1 foi selecionada para o caso-base dado o pressuposto de equivalência de eficácia de uma análise de custo-minimização, e respaldado pela melhor evidência comparativa disponível entre as tecnologias, o estudo de Pecci e colaboradores². A opção 2 foi testada em uma análise de sensibilidade para avaliar o cenário no qual tepotinibe apresenta eficácia numericamente superior, sendo o paciente tratado por 3,6 meses que aquele exposto a IT + QT na primeira linha de tratamento, e 4,6 meses a mais considerando a jornada de tratamento completa.

2.5 CUSTOS CONSIDERADOS

2.5.1 Custos dos tratamentos de primeira linha

Todos os medicamentos foram valorados a partir da tabela CMED de abril de 2026 (**Tabela 3**). A partir das posologias recomendadas para cada esquema, e considerando os menores preços por miligrama disponíveis, foram calculados os custos por dose para um paciente médio para cada esquema terapêutico (**Tabela 4**).

Os custos relacionados ao planejamento e à administração das terapias foram obtidos a partir da tabela da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM), valores vigentes a partir de 2023, considerando categoria III²⁰. Foram aplicados os seguintes valores: R\$ 994,24 para planejamento e aplicação do primeiro ciclo IT + QT; R\$ 114,51 para aplicação nos ciclos subsequentes. Não foi considerado custo de administração para tepotinibe, visto que se trata de administração por via oral.

O tratamento com pemetrexede em primeira linha foi acompanhado pela administração de ácido fólico, vitamina B12 e dexametasona, conforme protocolos dos estudos clínicos e práticas terapêuticas contemporâneas²¹.

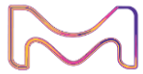


Tabela 3 – Preços dos medicamentos considerados na análise de impacto orçamentário:

Medicamento	mg	Quantidade	Preços (PF18%) ^a	Preço por mg
Tepotinibe	250	60	R\$ 57.558,58	R\$ 3,84
Pembrolizumabe	100	1	R\$ 20.616,76	R\$ 206,17
Carboplatina	150	1	R\$ 448,83	R\$ 2,99
Cisplatina	100	1	R\$ 394,57	R\$ 3,95
Pemetrexede	100	1	R\$ 1.240,45	R\$ 12,40
Ácido Fólico, 5 mg	5	30	R\$ 15,05	R\$ 0,10
Vitamina B12, 1 mg (1000 Mcg)	1	1	R\$ 4,37	R\$ 4,37
Dexametasona, 4mg	4	30	R\$ 38,05	R\$ 0,32

a. Tabela CMED, preço fábrica com ICMS 18%, de abril de 2026.

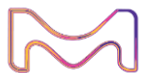


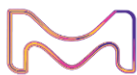
Tabela 4 – Custos médios por administração por esquema terapêutico em comparação

Comparadores por categoria terapêutica	Esquema específico considerado	Detalhamento dos componentes do esquema	Posologia e duração	Custo por dose / administração
Tecnologia em avaliação: Inibidor da tirosina-quinase do receptor MET	Tepotinibe	Tepotinibe	500 mg uma vez por dia até falha/intolerância	R\$ 1.918,62 (a)
Comparador: Imuno + Quimioterapia	Pembrolizumabe + Pemetrexede + Platina	Pembrolizumabe	200 mg a cada 3 semanas até falha/intolerância	R\$ 41.233,52
		Pemetrexede	500 mg/m ² a cada 3 semanas até falha/intolerância	R\$ 10.614,60
		Custo médio platina (27,6% Cisplatina, 72,4% Carboplatina)	Cisplatina: 75 mg/m ² Carboplatina: 400 mg/m ² Ambos a cada 3 semanas, 6 ciclos	R\$ 1.622,79 (b)
		Ácido Fólico, 5 mg	1 mg (1.000 mcg) /dia, VO, enquanto usar pemetrexede	R\$ 0,70 (c)
Medicamentos associados a pemetrexede	Ácido Fólico, 5 mg Vitamina B12, 1 mg (1000 mcg) Dexametasona, 4 mg	Vitamina B12, 1 mg (1000 mcg)	1.000 mcg a cada 9 semanas, IM, enquanto usar pemetrexede	R\$ 0,49 (c)
		Dexametasona, 4 mg	4 mg 12/12h por 3 dias por ciclo pemetrexede (6 doses ou 24 mg por ciclo de pemetrexede) VO, enquanto usar pemetrexede	R\$ 2,54 (c)

a. No modelo econômico, o custo de tepotinibe foi representado como compra de uma caixa de 60 comprimidos a cada 4 ou 5 semanas.

b. Média ponderada do preço para o tratamento de um paciente médio com uma platina, considerando as proporções de 27,6% para cisplatina e de 72,4% para carboplatina, de acordo com Garassino e colaboradores.¹⁷

c. Valores apresentados como custo total médio semanal por paciente.



2.5.2 Custos dos tratamentos subsequentes (segunda linha)

Os custos com tratamentos subsequentes foram considerados na análise do caso-base do modelo de custo-minimização. Para tanto, foram aplicados alguns pressupostos e referências que serão especificados a seguir. As doses e custos dos medicamentos considerados são apresentados na **Tabela 5**.

Com base nas SLP relatadas nos estudos VISION (12,6 meses) e KEYNOTE-189 (9 meses)^{16,17}, assumiu-se que, a cada ano, uma nova coorte de pacientes inicia a terapia de primeira linha. Dessa forma, os custos do tratamento foram contabilizados no intervalo de 12 meses.

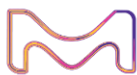
Foi usado o pressuposto de que, após a primeira linha, 57% dos pacientes recebem tratamento sistêmico de segunda-linha (188 de 430 pacientes avaliados não receberam uma segunda linha de tratamento sistêmico no estudo de Baldotto e colaboradores)⁷.

Após o tratamento de primeira linha com Pembrolizumabe + Pemetrexede + Platina, 57% dos pacientes são tratados com o esquema de segunda linha Docetaxel + Ramucirumabe. A duração mediana desse tratamento é dada pela SLP mediana em vigência desse esquema no estudo REVEL, que foi de 4,5 meses (6 ciclos no modelo)²².

De acordo com as diretrizes da SBOC, para pacientes com progressão após imunoterapia e quimioterapia, a combinação de docetaxel e ramucirumabe é uma opção recomendada.⁶ O estudo REVEL mostrou que a inclusão do antiangiogênico ramucirumabe à quimioterapia de segunda linha com docetaxel resultou em superioridade de docetaxel + ramucirumabe para os desfechos sobrevida global e sobrevida livre de progressão²².

Igualmente pressuposto, após o tratamento de primeira linha com Tepotinibe, 57% dos pacientes recebem tratamento de segunda linha. Neste cenário, a opção terapêutica mais bem alinhada com diretrizes clínicas e com as aprovações regulatórias vigentes no Brasil é o esquema de quimioterapia composto por pemetrexede e platina.

A opção por esse esquema para o tratamento subsequente após falha de tepotinibe está baseada em três fatores. Em primeiro lugar, conforme diretrizes contemporâneas e consulta a um painel de especialistas em oncologia clínica, realizado pela Merck, a quimioterapia citotóxica, incluindo uma platina (conhecida como "dupla de platina"), com ou sem um agente imunoterápico como o pembrolizumabe, é reconhecida como um regime quimioterápico fundamental, com eficácia bem documentada e com uma boa resposta clínica para pacientes com CPCNP avançado, embora seja importante ressaltar sua elevada toxicidade. Portanto, este é o primeiro regime de quimioterapia a ser considerado para pacientes que não receberam tratamento anteriormente ou que falharam ao tratamento com tepotinibe.



Em segundo lugar, faz sentido que seja pemetrexede e platina, sem pembrolizumabe, o esquema selecionado para o tratamento subsequente após tepotinibe pois o estudo randomizado KEYNOTE-789 falhou em demonstrar diferença de efetividade entre pemetrexede + platina e pemetrexede + platina + pembrolizumabe em pacientes previamente tratados com uma terapia para alvo molecular específico (no caso do estudo KEYNOTE-789, inibidores da tirosina-quinase de EGFR).

Em terceiro lugar, pembrolizumabe, em combinação ou isoladamente, não possui aprovação em bula para ser usado como terapia subsequente no Brasil, exceto para pacientes falhados a esquemas de quimioterapia à base de platinas²³.

A duração de tratamento para o esquema pemetrexede + platina na segunda linha foi baseado na SLP mediana do estudo KEYNOTE-789, que foi de 5,5 meses (7 ciclos no modelo)²⁴.

A escolha do estudo KEYNOTE-789 para embasar a estimativa da duração mediana do tratamento em segunda linha justifica-se por esse ser o único estudo que utilizou o esquema pemetrexede + platina em segunda linha após a falha de uma terapia direcionada para mutação específica em primeira linha (após inibidor da tirosina-quinase) para pacientes com CPNPC.

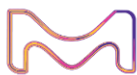


Tabela 5 – Medicamentos, doses e custos dos tratamentos em segunda linha considerados no modelo.

Medicamento	Apresentação	Unidade da dose	Preço por apresentação (PF 18%)	Custo médio por paciente por ciclo em que recebe
Ramucirumabe	500 MG SOL INJ CT FA VD INC X 50 ML	10 mg/kg IV a cada 3 semanas	R\$ 23.400,17	R\$ 32.198,63
Docetaxel	20 MG/ML SOL DIL INFUS INJ CT FA VD TRANS X 4 ML	75 mg/m ² IV a cada 3 semanas	R\$ 4.233,02	R\$ 6.791,64
Pemetrexede	Pó liofilizado para solução injetável 100 mg: 1 frasco-ampola com 15 mL	500 mg/m ² IV a cada 3 semanas	R\$ 1.240,46	R\$ 10.614,60
Cisplatina	Caixa contendo um frasco-ampola com 100 mL (100mg/mL)	75 mg/m ² IV a cada 3 semanas	R\$ 394,58	R\$ 506,49
Carboplatina	Embalagem contendo 01 frasco-ampola de 15 mL com 150 mg de carboplatina	400 mg/m ² IV a cada 3 semanas	R\$ 448,83	R\$ 2.048,35
Platina - Custo médio considerando proporções de uso de cis/carboplatina	(ver coluna custo médio por paciente por ciclo)	(ver coluna custo médio por paciente por ciclo)	(ver coluna custo médio por paciente por ciclo)	R\$ 1.622,79

O custo médio estimado por paciente tratado em segunda linha está apresentado na

Tabela 6.

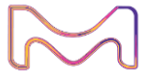


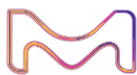
Tabela 6 – Estimativa para o custo médio por paciente tratado em segunda linha, de acordo com o tratamento recebido em primeira linha.

Opções para o tratamento de segunda linha	Duração mediana considerada	Número de doses (ciclos de tratamento)	Custo por dose	Custo total médio por paciente em segunda linha ^c
Pemetrexede + Platina (após Tepotinibe)	5,5 meses = 24 semanas ^a	7	R\$ 12.237,39	R\$ 85.661,72
Docetaxel + Ramucirumabe (após IT + QT)	4,5 meses = 20 semanas ^b	6	R\$ 38.990,28	R\$ 233.941,67

a. Estudo KEYNOTE-789 – Yang, JC et al. Journal of Clinical Oncology Volume 41, Number 17_suppl https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA9000

b. Estudo REVEL – Garon et al. Lancet, Volume 384, ISSUE 9944, P665-673, August 23, 2014

c. No modelo econômico, esses valores são ponderados pela proporção de pacientes falhados na primeira linha e que efetivamente recebem a segunda linha (57%)
IT + QT, imuno-quimioterapia com Pembrolizumabe + Pemetrexede + Platina



2.5.3 Custo do teste para mutação do tipo skipping do METex14

Como fonte de dado oficial da ANS, o painel de dados do TISS (D-TISS)²⁵ foi utilizado para estimativa do custo unitário para a execução do teste para identificar a mutação genética METex14. Com o painel é possível visualizar a quantidade e o valor médio praticado em procedimentos ambulatoriais (laboratórios, clínicas) e em procedimentos realizados em ambiente hospitalar nos estabelecimentos que prestam serviço às operadoras de planos de saúde.

Fazendo uso dos dados do ano mais recente disponível, 2024, foram pesquisados dois procedimentos que são testes para identificação de mutações genéticas em cânceres de pulmão de não-pequenas células: “40503763 - EGFR, pesquisa de mutação” e “40503852 - ALK - pesquisa de mutação”. Os resultados das respectivas pesquisas encontram-se nas imagens a seguir:

Figura 1. Pesquisa D-TISS, ano 2024, procedimento 40503763 - EGFR, pesquisa de mutação



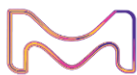
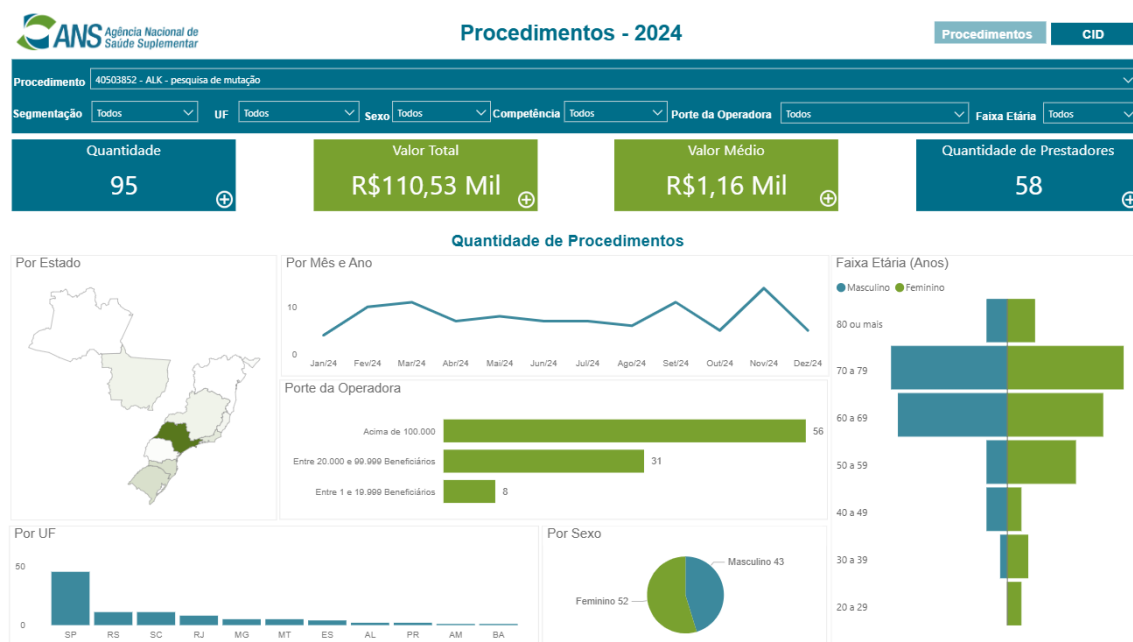


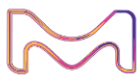
Figura 2. Pesquisa D-TISS, ano 2024, procedimento 40503852 - ALK - pesquisa de mutação



Dado que a incidência da mutação ALK é mais próxima à da mutação do tipo *skipping* METex14 e que o valor médio praticado pelos estabelecimentos que prestam serviço às operadoras de planos de saúde para esse teste é o maior entre os pesquisados, a Merck entende que o valor de R\$ 1.160,00 seja o custo médio de exame mais em linha com a realidade do sistema de saúde suplementar brasileiro, sendo ele o adotado no modelo econômico para fins de demonstração de impacto orçamentário no cenário de incorporação do tepotinibe ao Rol da ANS, assumindo mais uma vez uma postura conservadora.

Digno de nota, de acordo com dados do próprio D-TISS, os testes de EGFR e ALK, necessários para o uso de terapias-alvo para câncer de pulmão disponíveis no Rol da ANS, foram reportados apenas 240 e 95 vezes, respectivamente, em 2024. Esse quantitativo de testes é muito abaixo do número de pacientes que são diagnosticados com CPNPC com doença avançada (estádios IIIB e IV) a cada ano – aproximadamente 4% e 2%, respectivamente, para mutação EGFR e ALK. Isso sugere que os testes têm sido realizados por outro meio – como por exemplo, o consórcio oferecido por indústrias farmacêuticas.

Para que não reste dúvida sobre a economicidade para o sistema de saúde suplementar com a incorporação do tepotinibe no Rol da ANS e em observância às recomendações do parecerista de incluir o custo da testagem genética durante a análise das UAT 150²⁶ e UAT 159²⁷, o cenário-base do impacto orçamentário incluiu a cobertura do custo do teste para mutação em 10% dos pacientes com CPNPC avançado. Esse número considerou o baixo volume de testes cobertos pelas operadoras de saúde no D-TISS, e uma hipotética subnotificação do sistema.



Além disso, duas análises de sensibilidade variando a cobertura do teste foram realizadas: (I) a primeira considerou um cenário no qual todos dos pacientes com CPNPC avançado teriam o teste para a mutação coberto pelo consórcio de indústrias farmacêuticas; e (II) a segunda análise considerou o pior cenário, no qual 100% dos pacientes com CPNPC de doença avançada realizariam o teste de pesquisa de mutação financiado pelas operadoras de saúde. Por fim, também foi realizada uma análise de sensibilidade considerando-se o custo do teste a R\$ 1.276,37, de acordo com a tabela CBHPM 2023, para 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.

2.6 ANÁLISES DE SENSIBILIDADE

Foram realizadas análises de sensibilidade por variação de cenários alternativos. Os seguintes cenários foram avaliados:

- curva de adoção de tepotinibe acelerada (50% a 90% em 5 anos);
- curva de adoção de tepotinibe conservadora (30% a 70% em 5 anos);
- não inclusão dos custos de testagem de mutação;
- cobertura de 100% dos custos de testagem de mutação pelas operadoras de saúde;
- variação no custo do teste.

3. RESULTADOS

3.1 RESULTADO DA ANÁLISE DO CASO-BASE

Na análise do caso-base, a incorporação de tepotinibe no rol da ANS para a indicação CPNPC avançado com mutação do tipo *skipping* METex14 para pacientes sem tratamento prévio resultou em uma economia média de -R\$ 24 milhões de reais a cada ano e de -R\$ 120,8 milhões de reais acumulados em 5 anos (**Tabela 7 e Figura 3**).

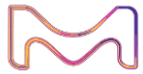


Tabela 7 – Impacto orçamentário total da inclusão de tepotinibe para CPNPC com mutação *skipping* METex14 na saúde suplementar

Período	Referência (R\$)	Alternativo (R\$)	Incremental (R\$)
Ano 1	R\$ 170.609.814,91	R\$ 154.850.757,25	-R\$ 15.759.057,66
Ano 2	R\$ 171.205.372,42	R\$ 151.263.698,03	-R\$ 19.941.674,39
Ano 3	R\$ 171.768.918,08	R\$ 147.620.410,73	-R\$ 24.148.507,35
Ano 4	R\$ 172.302.869,14	R\$ 143.925.229,80	-R\$ 28.377.639,34
Ano 5	R\$ 172.808.935,56	R\$ 140.181.682,85	-R\$ 32.627.252,71
Média anual	R\$ 171.739.182,02	R\$ 147.568.355,73	-R\$ 24.170.826,29
Total acumulado em 5 anos	R\$ 858.695.910,11	R\$ 737.841.778,66	-R\$ 120.854.131,45

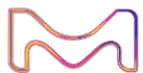
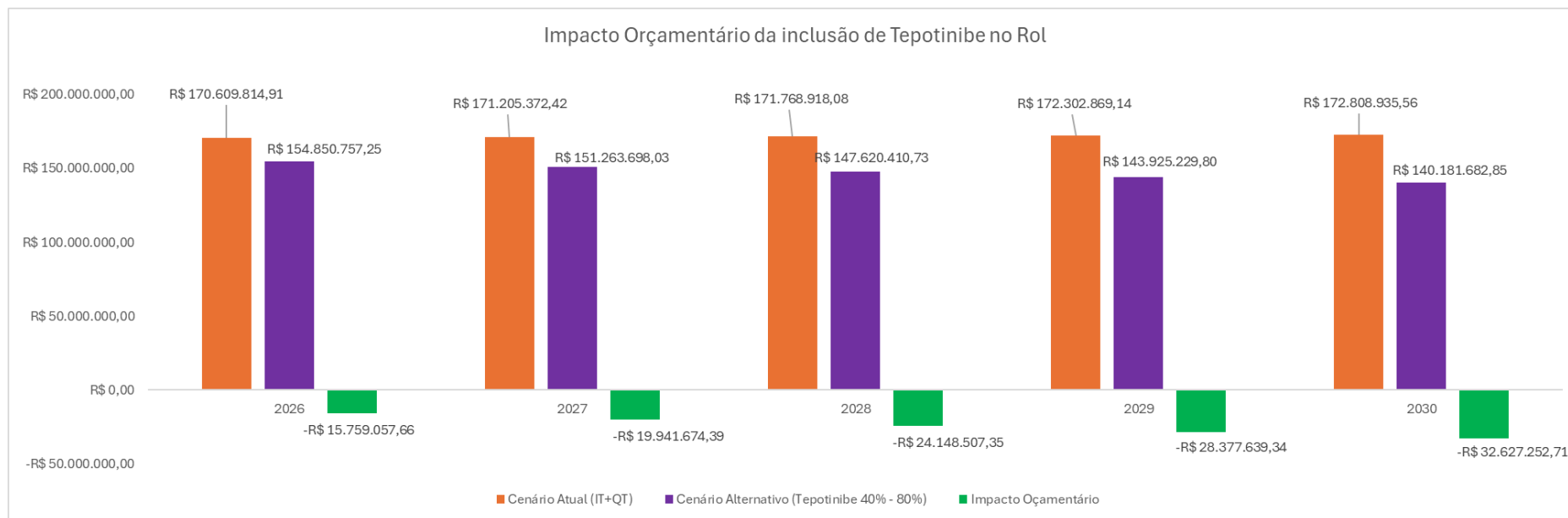
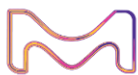


Figure 3. Impacto orçamentário total da inclusão de tepotinibe para CPNPC com mutação skipping METex14 na saúde suplementar





3.2 RESULTADOS DAS ANÁLISES DE SENSIBILIDADE

A **Tabela 8** apresenta os resultados das análises de sensibilidades realizadas. Todos os cenários demonstraram economia significativa com a incorporação de tepotinibe no sistema de saúde suplementar, variando de R\$ 87 milhões a R\$ 141 milhões em um acumulado de 5 anos.

Tabela 8 - Análises de sensibilidade

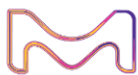
Análise de sensibilidade	Impacto orçamentário médio por ano	Impacto orçamentário total acumulado em 5 anos
Curva de incorporação de tepotinibe acelerada (50% a 90% em 5 anos).	-R\$ 28.311.301,62	-R\$ 141.556.508,12
Curva de incorporação de tepotinibe conservadora (30% a 70% em 5 anos)	-R\$ 20.030.350,96	-R\$ 100.151.754,78
Não inclusão dos custos de testagem genética	-R\$ 24.869.351,46	-R\$ 124.346.757,28
Cobertura de 100% dos custos de testagem de mutação pelas operadoras de saúde	-R\$ 17.884.099,79	-R\$ 89.420.498,94
Variação no custo do teste	-R\$ 24.100.750,97	-R\$ 120.503.754,84

É válido destacar que o caso-base, cenário principal apresentado neste dossiê por ser o que mais se aproxima da realidade, apresenta uma economia de recursos de R\$ 120,8 milhões em 5 anos de incorporação (Tabela 7). Digno de nota, essa economia é significativamente maior que a apresentada por outras tecnologias para doenças raras, com estudos de fase II e braço único, já incorporadas ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.^{28,29}

4. DISCUSSÃO

O modelo de impacto orçamentário apresenta virtudes que devem ser destacadas:

- A estimativa da população-alvo foi realizada a partir de fontes de informações oficiais (ANS e INCA 2026) e de estudos publicados referentes, sempre que possível, ao cenário da saúde suplementar no Brasil.
- A duração tratamento adotada no modelo foi a média das sobrevidas livres de progressão de cada esquema terapêutico, obtidas a partir dos resultados mais atuais disponíveis para os estudos VISION e KEYNOTE-189.
- Foram levados em consideração custos com tratamentos de segunda linha atualmente disponíveis na saúde suplementar do Brasil para pacientes com



CPNPC sem mutação acionável, dada a falta de acesso atual à terapia-alvo anti-MET, após falha da primeira linha.

- A seleção dos esquemas terapêuticos incluídos no modelo é representativa da prática contemporânea para o tratamento do CPNPC avançado na saúde suplementar, baseada nas diretrizes da SBOC e validada por um painel de oncologistas clínicos atuantes na saúde suplementar.
- Por fim, os custos considerados refletem apropriadamente o cenário da saúde suplementar ao serem baseados na tabela CMED de abril de 2026, com PF18%, e na tabela CBHPM 2023.

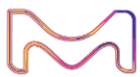
Com base nas SLP relatadas nos estudos VISION (12,6 meses) e KEYNOTE-189 (9 meses)^{16,17}, assumiu-se que, a cada ano, uma nova coorte de pacientes inicia a terapia de primeira linha. Dessa forma, os custos do tratamento foram contabilizados no intervalo de 12 meses, sendo a coorte de pacientes com indicação de tratamento de primeira linha renovada a cada ano. A adoção desse pressuposto permitiu simplificar e aumentar a transparência do modelo.

Vale mencionar que somente a segunda linha terapêutica é considerada, e não outras linhas subsequentes, dado que seriam semelhantes em ambos os cenários.

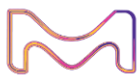
Considerando-se as características e os pressupostos apresentados, este estudo de impacto orçamentário está alinhado com as melhores práticas metodológicas e de acordo com recomendações nacionais e internacionais. Representa um esforço para a obtenção da mais acurada estimativa de impacto orçamentário possível sob a perspectiva da saúde suplementar para a incorporação de tepotinibe no tratamento de CPNPC avançado para pacientes sem tratamento prévio e portadores da mutação do tipo *skipping* do gene METex14.

5. CONCLUSÃO

A inclusão de tepotinibe no rol de medicamentos da ANS permitirá que os pacientes portadores de CPNPC avançado com mutação do tipo *skipping* METex14 possam ter acesso a uma tecnologia direcionada a esse alvo terapêutico específico. Isso resultará na possibilidade de tratar os pacientes por mais tempo comparado àquele observado com as melhores opções terapêuticas atualmente disponíveis, porém contando com a conveniência da administração por via oral e com uma significativa redução na ocorrência de eventos adversos graves.

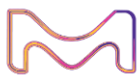


A análise de impacto orçamentário apresentada demonstrou, em um robusto modelo alimentado por dados reais, que a incorporação de tepotinibe representa uma opção terapêutica economicamente vantajosa para o sistema de saúde suplementar no Brasil. Incluindo o custo do teste genético, os resultados apontam para uma significativa economia de recursos, estimada em -R\$ 120.854.131,45 acumulados em 5 anos.

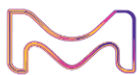


6. REFERÊNCIAS

- 1 Brasil. Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 1ª ed.: Ministério da Saúde; 2014.
- 2 Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value Health 2014; 17(1): 5-14.
- 3 Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VC, Elias FT, d'Oliveira AL, Polanczyk CA. [Guidelines for budget impact analysis of health technologies in Brazil]. Cad Saude Publica 2012; 28(7): 1223-38.
- 4 Relatório de Análise Crítica - Encorafenibe em combinação com cetuximabe e mFOLFOX6 para tratamento, em primeira linha, de pacientes adultos com câncer colorretal metastático e com a mutação BRAF V600E.
- 5 Garassino M, Gadgeel S, Speranza G, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. J Clin Oncol. 2023 Apr 10;41(11):1992-1998.
- 6 Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes de tratamentos oncológicos - Pulmão não-pequenas células: doença avançada. 2025.
- 7 Baldotto CS, Julian GS, Mascarenhas E, et al. Padrões de tratamento, uso de recursos e custo do câncer de pulmão de não pequenas células avançado em instituições brasileiras privadas. J Bras Econ Saúde 2018; 10(2): 86-106.
- 8 ANS, Caderno de Informações da Saúde Suplementar - Setembro de 2022. Disponível em https://dadosabertos.ans.gov.br/FTP/PDA/Caderno_SS/2022/. 2022.
- 9 IBGE. Projeções da População. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html> Acesso em: 20 de Fevereiro de 2021.
- 10 INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) - Estimativa 2026 - Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2026.
- INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) - Estimativa 2020 - Incidência de Câncer no Brasil. 2019.
- 11 Socinski MA, Pennell NA, Davies KD. MET Exon 14 Skipping Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer: An Overview of Biology, Clinical Outcomes, and Testing Considerations. JCO Precis Oncol 2021; 5.
- 12 Araujo LH, Baldotto C, Castro G, et al. Lung cancer in Brazil. J Bras Pneumol 2018; 44(1): 55-64.
- 13 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 2021; 7(12): 1824-32.
- 14 Travis WD. Pathology of lung cancer. Clin Chest Med 2011; 32(4): 669-92.



- 15 Araujo LH, Baldotto CS, Zukin M, et al. Survival and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer treated in private health care. *Rev Bras Epidemiol* 2014; 17(4): 1001-14.
- 16 Mazieres J, Veillon R, Cortot A et al. Tepotinib in patients (pts) with METexon 14 (METex14) skipping non-small cell lung cancer (NSCLC) from the VISION study: ≥3-year follow-up outcomes. *Journal of Thoracic Oncology* 2025 20:3 (S59-S60) Supplement 1.
- 17 Garassino M, Gadgeel S, Speranza G, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 10;41(11):1992-1998.
- 18 Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38(14): 1505-17.
- 19 Mazieres J, Paik PK, Garassino MC, et al. Tepotinib Treatment in Patients With MET Exon 14-Skipping Non-Small Cell Lung Cancer: Long-term Follow-up of the VISION Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2023; 9(9): 1260-6.
- 20 AMB. Comissão Nacional de Honorários Médicos e Sociedades de Especialidade. RESOLUÇÃO NORMATIVA CNHM 040/2019, aplicada à Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos (CBHPM 2020). Atualizada para valores vigentes em 2022.; 2020.
- 21 Rodrigues-Pereira J, Kim JH, Magallanes M, et al. A randomized phase 3 trial comparing pemetrexed/carboplatin and docetaxel/carboplatin as first-line treatment for advanced, nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6(11): 1907-14.
- 22 Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, 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* 2014; 384(9944): 665-73.
- 23 MSD. Keytruda (Pembrolizumabe). Bula Profissional em uso no Brasil, conforme disponibilizada pelo fabricante (KEYTRUDA_BU166_082022_VPS, versão aprovada pela ANVISA em 23/Fev/2026).
- 24 Yang J. C. LDH, Lee J., Fan Y., Marinis F., Okamoto I., Inoue T., Cid J. R. R., Zhang L., Yang C., Jimenez E. L. M., Zhou J., Perol M., Lee K. H., Vicente D., Ichihara E., Riely G. J., Luo Y., Bhagwati N. S., and Lu S. Pemetrexed and platinum with or without pembrolizumab for tyrosine kinase inhibitor (TKI)-resistant, EGFR-mutant, metastatic nonsquamous NSCLC: Phase 3 KEYNOTE-789 study. *Journal of Clinical Oncology*; 2023.
- 25 Agência Nacional de Saúde Suplementar. Painel de dados do TISS - D-TISS. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiNzYwMTEyYjltZTE4OS00NTEzLTkxODctNTY5ZTVjZTI3MTllliwidCI6IjlkYmE0ODBjLTRmYTctNDJmNC1iYmEzLTBmYjEzNzVmYmU1ZiJ9>. Acesso em março de 2026.
- 26 Agência Nacional de Saúde Suplementar. Consulta pública nº 152. Disponível em: <https://componentes-portal.ans.gov.br/link/ConsultaPublica/152>. Acesso em abril de 2026.



27 Agência Nacional de Saúde Suplementar. Consulta pública nº 155. Disponível em: <https://componentes-portal.ans.gov.br/link/ConsultaPublica/155>. Acesso em abril de 2026.

28 Agência Nacional de Saúde Suplementar. Sistema de Gerenciamento do Rol Relatório de Análise Técnica - Acalabrutinibe. Disponível em: https://www.ans.gov.br/arquivos/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/atualizacao-do-rol-de-procedimentos/uat/detalhamento_uat_18.pdf. Acesso em abril de 2026.

29. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Sistema de Gerenciamento do Rol Relatório de Análise Técnica - Zanubrutinibe. Disponível em: https://www.ans.gov.br/arquivos/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/atualizacao-do-rol-de-procedimentos/uat/detalhamento_uat_61.pdf. Acesso em abril de 2026.