



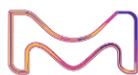
Tepotinibe para o tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado com mutação do tipo *skipping* (mutação em salto) no éxon 14 do gene *MET* (*MET*ex14) em pacientes sem tratamento prévio.

Análise de Custo-Minimização

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 Médica para Câncer de Pulmão – Merck

- Adriano Gonçalves e Silva – CRM 19.616-PR

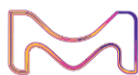
Médico Oncologista Clínico

- Gilberto de Castro Junior – CRM 84448-SP

Médico Oncologista Clínico

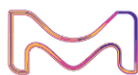
- André Ferreira de Azeredo da Silva – CRM 28219-RS

Médico epidemiologista e internista



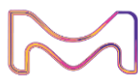
SUMÁRIO

AUTORES E REVISORES DO DOCUMENTO	1
SUMÁRIO	3
LISTA DE TABELAS	4
RESUMO EXECUTIVO	5
1. OBJETIVO	8
2. MÉTODOS DA ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO	8
2.1 JUSTIFICATIVA DO MODELO ESCOLHIDO, PERSPECTIVA ADOTADA, HORIZONTE TEMPORAL, DURAÇÃO DOS CICLOS E TAXAS DE DESCONTO	8
2.2 POPULAÇÃO-ALVO	9
2.3 TRATAMENTOS EM COMPARAÇÃO	10
2.3.1 <i>Tecnologia em avaliação: Tepotinibe (Tepmetko®)</i>	<i>10</i>
2.3.2 <i>Tratamento comparador: combinação de imunoterapia e quimioterapia</i>	<i>10</i>
2.3.3 <i>Estimativas da duração média de cada tratamento</i>	<i>11</i>
2.4 CUSTOS INCLUÍDOS NA ANÁLISE	12
2.4.1 <i>Custos das intervenções em comparação (primeira linha)</i>	<i>12</i>
2.4.2 <i>Custos com tratamentos subsequentes (segunda linha)</i>	<i>16</i>
3. RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO	19
3.1 ANÁLISE DO CASO-BASE	19
3.2 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	21
4. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	22
4.1 REINO UNIDO / NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE)	22
4.2 AUSTRÁLIA / PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC)	22
4.3 CANADÁ (QUEBEC) / INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX (INESSS)	23
4.4 ESCÓCIA / SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC)	23
4.5 DEMAIS INCORPORAÇÕES POR AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (ATS)	23
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
6. REFERÊNCIAS	26



LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DA LINHA DE BASE - POPULAÇÃO GERAL	10
TABELA 2 – PREÇOS DOS MEDICAMENTOS DE PRIMEIRA LINHA CONSIDERADOS NA ANÁLISE DE CUSTO MINIMIZAÇÃO:	14
TABELA 3 – CUSTOS MÉDIOS POR ADMINISTRAÇÃO POR ESQUEMA TERAPÊUTICO EM COMPARAÇÃO	15
TABELA 4 – MEDICAMENTOS, DOSES E CUSTOS DOS TRATAMENTOS EM SEGUNDA LINHA CONSIDERADOS NO MODELO.	17
TABELA 5 – ESTIMATIVA PARA O CUSTO MÉDIO POR PACIENTE TRATADO EM SEGUNDA LINHA, DE ACORDO COM O TRATAMENTO RECEBIDO EM PRIMEIRA LINHA.....	18
TABELA 6 – RESULTADOS DA CUSTO-MINIMIZAÇÃO DE TEPOTINIBE EM RELAÇÃO À TERAPIA COMBINADA DE IMUNOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA (PEMBROLIZUMABE + PEMETREXEDA + PLATINA), INDICAÇÃO PARA PACIENTES SEM TRATAMENTO PRÉVIO (1L).....	20
TABELA 7 – RESULTADOS DAS ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICAS APLICADAS AO MODELO DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO. A CADA VARIAÇÃO, OS DEMAIS PARÂMETROS PERMANECEM INALTERADOS EM RELAÇÃO AO CASO-BASE.....	21



RESUMO EXECUTIVO

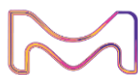
Tecnologia: Tepotinibe (Tepmetko®) é um medicamento oral para o tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células avançado, com mutação do tipo *skipping* METex14. O medicamento age inibindo a atividade da proteína MET, que está super expressa em células tumorais com a mutação do tipo salto (*skipping*) no éxon 14 do gene MET. A inibição da proteína MET leva à redução do crescimento e proliferação das células tumorais, o que resulta na melhora da sobrevida e da qualidade de vida dos pacientes observada nos estudos clínicos.

Indicação: Tratamento de primeira linha do câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, com mutações do tipo *skipping* (mutação em salto) do METex14.

Comparador: Imunoterapia associada à quimioterapia (químio-imunoterapia, IT + QT) com pembrolizumabe + pemetrexede + platina (cisplatina ou carboplatina).

Contexto e necessidades não atendidos: O câncer de pulmão é uma doença com alta incidência e mortalidade em todo o mundo, incluindo o Brasil. O CPNPC é o tipo mais comum de câncer de pulmão e pode apresentar mutações genéticas que afetam a eficácia dos tratamentos convencionais. A mutação do tipo *skipping* METex14 acomete 3% dos casos de doença avançada, sendo considerada uma mutação de baixa frequência. Pacientes com essa mutação tendem a apresentar idade avançada (mediana de 73 anos), frequentemente apresentam metástases cerebrais e maior uso concomitante de medicamentos devido às comorbidades. O Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) não contempla uma terapia-alvo para o tratamento de CPNPC avançado com mutações do tipo *skipping* no METex14, e os pacientes recebem atualmente o mesmo tratamento padrão que os pacientes com CPNPC sem esse biomarcador oncogênico específico. O tratamento comparador atualmente recomendado por diretrizes, na ausência de terapias-alvo para METex14, é a combinação de imunoterapia com quimioterapia. O esquema composto por pembrolizumabe, pemetrexede e uma platina é o mais frequentemente utilizado para a condição em questão no sistema de saúde suplementar do Brasil. Trata-se de um esquema de elevado custo e associado a uma carga de eventos adversos significativa.

Objetivo da avaliação econômica: Apresentar o estudo de custo-minimização elaborado para tepotinibe em relação à combinação de imunoterapia com quimioterapia (pembrolizumabe + pemetrexede + platina), comparador atualmente disponível na Saúde Suplementar para pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, com mutações do tipo *skipping* no éxon 14 do gene MET (METex14), para pacientes sem tratamento prévio (1L).



Modelo econômico: Foi elaborado um estudo de custo-minimização para a comparação de custos entre tepotinibe e a combinação de imunoterapia com quimioterapia.

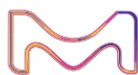
A análise assumiu a perspectiva da saúde suplementar no Brasil. O horizonte temporal capturou os custos dos tratamentos de primeira e segunda linhas, com duração máxima de 2 anos. Uma duração de ciclo de 7 dias foi usada no modelo, considerada curta o suficiente para capturar os vários regimes e dosagens incluídos no modelo. Dada a curta duração do ciclo, uma correção de meio ciclo não foi aplicada ao modelo econômico. De acordo com as orientações da Diretriz Metodológica de Avaliação Econômica em Saúde, aplicou-se taxa de desconto na análise do caso-base. Todos os custos estão em Reais (R\$) no ano 2026. O comparador específico incluído foi a combinação de pembrolizumabe + pemetrexede + platina (IT + QT).

Todos os medicamentos foram valorados a partir da tabela CMED de abril de 2026, com preço fábrica e ICMS 18% (PF18%). Custos com administração dos medicamentos foram obtidos na tabela da classificação brasileira hierarquizada de procedimentos médicos (CBHPM, valores referentes a partir de 2023).

De acordo com o estudo de mundo real de Pecci e colaboradores, inibidores de MET altamente seletivos possuem eficácia numericamente superior à quimio-imunoterapia, entretanto, sem diferença estatisticamente significativa. Dessa forma, para definir a duração de tratamento mais adequada para o 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) e KEYNOTE-189 (9 meses), de modo a representar que os pacientes não continuam em tratamento após a progressão da doença. A duração média de tratamento foi, então, limitada a 10,8 meses.

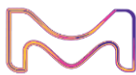
O tratamento de segunda linha considerado para pacientes tratados com IT + QT em primeira linha foi o esquema docetaxel + ramucirumabe em uma duração mediana de 4,5 meses (SLP do estudo REVEL). O tratamento de segunda linha considerado para pacientes tratados com tepotinibe em primeira linha foi o esquema pemetrexede + platina em uma duração mediana de 5,5 meses (SLP do estudo KEYNOTE-789). Não há base de evidências e nem aprovação regulatória que possibilite a inclusão de pembrolizumabe como terapia subsequente à primeira linha com tepotinibe.

Resultados: A análise de custo-minimização para indicação de tepotinibe em primeira linha resultou em uma economia de recursos média de -R\$ 229.194,86 por paciente tratado. Esse achado de economia de recursos foi consistente nas análises de sensibilidade realizadas.



Avaliação por outras agências de ATS: O PBAC (Austrália) deferiu a recomendação para incluir o tepotinibe no PBS para a indicação linha agnóstica (ou seja, independentemente da linha terapêutica) para pacientes com CPCNP. O NICE (Reino Unido) concluiu que o tepotinibe é uma opção de tratamento eficaz e custo-efetiva para pacientes com CPCNP METex14 positivo avançado. O tepotinibe em monoterapia para essa indicação foi incorporado ao sistema público de saúde do Reino Unido tanto para pacientes não previamente tratados quanto para aqueles previamente tratados. Tepotinibe foi incorporado para uso também pela agência SMC (Escócia) e INESSS (Canadá, Quebec), por apresentar economia considerável para os sistemas de saúde de cada localidade.

Conclusão: A introdução do Tepotinibe (Tepmetko®) como tratamento de primeira linha para o CPNPC avançado, com mutação do tipo METex14 proporcionará uma opção terapêutica clinicamente vantajosa para pacientes, que até então carecem de tratamentos direcionados adequados no cenário da saúde suplementar do Brasil. A avaliação econômica revela uma economia média de recursos da ordem de -R\$ 229 mil reais por paciente tratado com tepotinibe em comparação com a terapia padrão de imunoterapia associada à quimioterapia, no caso base.



1. OBJETIVO

O objetivo do presente estudo de custo-minimização é estabelecer uma comparação dos custos médicos diretos relevantes do tratamento com tepotinibe em relação ao comparador atualmente disponível na Saúde Suplementar para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, com mutação do tipo *skipping* (mutação em salto) no éxon 14 do gene MET (METex14).

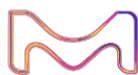
2. MÉTODOS DA ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO

2.1 Justificativa do modelo escolhido, perspectiva adotada, horizonte temporal, duração dos ciclos e taxas de desconto

Segundo as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica em Saúde (2026), “Idealmente, uma análise de custo-minimização deve ser conservadora, com a nova tecnologia possuindo quantitativamente ou qualitativamente potenciais vantagens em relação ao comparador, tais como: estimativas pontuais de efeito melhores (mesmo sem significância estatística ou em situações em que haja grande amplitude dos IC 95% na medida sumária de efeito, de modo a sugerir similaridade de efeito entre as tecnologias comparadas), melhor posologia (oral vs. IV ou menor frequência de uso), menor incidência de eventos adversos graves e/ou gravidade dos eventos, entre outras”.¹

Conforme elucidado ao longo do Dossiê de Evidências Clínicas, existem evidências indiretas que apontam superioridade numérica em sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva de tepotinibe frente à principal tecnologia utilizada na saúde suplementar – a quimio-imunoterapia (IT+QT).^{2,3,4} Entretanto, considerando-se as limitações inerentes a análises indiretas, a interpretação mais conservadora permite afirmar que tepotinibe desempenha pelo menos tão bem quanto IT+QT para o tratamento do CPNPC com alterações do tipo *skipping* no METex14. Ademais, cabe mencionar que tepotinibe é uma tecnologia de administração oral, enquanto o comparador é de uso ambulatorial (intravenoso), e que tepotinibe é considerado uma droga com perfil de segurança satisfatório, com o principal evento adverso sendo o edema periférico⁵, manejável a partir de intervenções simples e redução de dose.

Dessa forma, considerando as características de tepotinibe frente à quimio-imunoterapia, e seguindo as recomendações instituídas pelo Ministério da Saúde na Diretriz



Metodológica de Avaliação de Tecnologias em Saúde, a Merck apresenta, neste relatório, uma análise de custo-minimização.

A presente análise assume a perspectiva da saúde suplementar no Brasil. Os resultados são apresentados em termos de comparação de custos médicos diretos relevantes em um horizonte temporal máximo de 2 anos. Todos os valores financeiros estão expressos em Reais (R\$) no ano 2026.

Um horizonte temporal máximo de 2 anos foi considerado suficiente para captar os custos dos tratamentos de primeira e de segunda linhas. Uma duração de ciclo de 7 dias foi usada no modelo, considerada curta o suficiente para capturar os vários regimes e dosagens incluídos no modelo. Dada a curta duração do ciclo, uma correção de meio ciclo não foi aplicada ao modelo econômico. Vale mencionar que somente a segunda linha terapêutica é considerada, e não outras linhas subsequentes, dado que seriam semelhantes em ambos os cenários.

De acordo com a Diretriz Metodológica de Avaliação de Tecnologias em Saúde, quando o horizonte temporal de análise for maior que 12 meses, deve-se aplicar taxa de desconto de 5% ao ano.¹ Dessa forma, considerou-se taxa de desconto na análise do caso-base.

Todos os medicamentos foram valorados a partir da tabela CMED de abril de 2026⁷, com PF18%. Custos com administração dos medicamentos foram obtidos na tabela da classificação brasileira hierarquizada de procedimentos médicos (CBHPM, valores a partir de 2023).

2.2 População elegível

A população elegível considerada nas análises de custo-minimização e de impacto orçamentário é aquela contemplada no estudo VISION: pacientes adultos, com CPNPC avançado, com alterações de *skipping* METex14, sem tratamento prévio⁸. As características dos pacientes aplicadas ao modelo econômico são baseadas na população do estudo VISION e nos dados antropométricos da população brasileira, publicados através da Pesquisa Nacional de Saúde de 2019, divulgados pelo IBGE (Tabela 1)^{8,9}. Para selecionar os dados antropométricos, considerou-se o percentil 50 de altura e peso de pessoas com 60 anos ou mais.

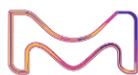


Tabela 1 - Características do modelo econômico

Característica	Caso-base	Fonte
Idade inicial (anos)	72	VISION ⁸ IBGE ⁹
Peso (kg)	68,8	
Altura (m)	1,59	
Superfície corporal (m ²)	1,71	

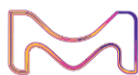
2.3 Tratamentos em comparação

2.3.1 Tecnologia em avaliação: Tepotinibe (Tepmetko®)

Tepotinibe (Tepmetko®) é um medicamento oral para o tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células avançado, com mutação do tipo *skipping* METex14. O medicamento age inibindo a atividade da proteína MET, que está super expressa em células tumorais com a mutação do tipo *skipping* no éxon 14 do gene MET. A inibição da proteína MET leva à redução do crescimento e proliferação das células tumorais, o que resulta na melhora da sobrevida e da qualidade de vida dos pacientes observada nos estudos clínicos. Os resultados já publicados do estudo VISION, o maior estudo prospectivo envolvendo pacientes com METex14 e principal pesquisa clínica sobre tepotinibe, mostram que o tepotinibe é capaz de obter, com administração por via oral e com perfil de tolerabilidade favorável, resultados clínicos semelhantes ou melhores do que a imuno-quimioterapia intravenosas padrão nos pacientes portadores da alteração molecular em questão. Em termos de segurança, 36,1% dos pacientes apresentaram eventos adversos de grau 3 ou superior relacionados à medicação, resultando em uma taxa de descontinuação permanente de 15,7% devido a eventos adversos relacionados ao tratamento.⁵

2.3.2 Tratamento comparador: combinação de imunoterapia e quimioterapia

A combinação de imunoterapia e quimioterapia, pembrolizumabe + pemetrexede + platina, tem sido amplamente utilizada na saúde suplementar do Brasil. Esse esquema é considerado por especialistas e diretrizes médicas como a principal opção terapêutica para os pacientes portadores de CPNPC avançado com alteração METex14 na ausência de uma terapia direcionada, como tepotinibe.



Há evidências indiretas para sustentar que tepotinibe se compara favoravelmente em relação à IT + QT na primeira linha terapêutica de CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação *skipping* METex14, advindas de *Matching Adjusted Indirect Comparisons* (MAICs) e estudos de mundo real.^{2,3,4} No entanto, a presente avaliação econômica, seguindo as orientações apresentadas na Diretriz Metodológica de Avaliação de Tecnologias em Saúde, parte de uma análise conservadora, apresentando um modelo de custo-minimização.

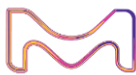
O esquema de IT + QT foi utilizado na avaliação de tepotinibe no Reino Unido. O NICE declarou, no seu relatório final de avaliação de tecnologia, publicado em 18 de maio de 2022 (TA789), que “a imuno-quimioterapia é o comparador mais relevante para CPNPC sem tratamento prévio com alterações do tipo *skipping* METex14”. A avaliação realizada pelo NICE resultou na incorporação de tepotinibe para o tratamento de CPNPC com mutação tipo *skipping* METex14 no sistema de saúde do Reino Unido para pacientes sem tratamento prévio e para pacientes previamente tratados (de acordo com sua aprovação regulatória no país)^{11,12}.

De forma semelhante, a avaliação de tecnologia que embasou a incorporação de tepotinibe para a mesma população-alvo no sistema de saúde da Austrália foi baseada em uma análise de custo-minimização na qual o comparador foi a combinação IT + QT. De acordo com o documento de resumo público da reunião do PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) de novembro de 2021, “o tepotinibe provavelmente fornecerá resultados de saúde semelhantes ao pembrolizumabe em combinação com quimioterapia na população proposta”. O PBAC deferiu a recomendação para incluir o tepotinibe no tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação *skipping* METex14¹³.

2.3.3 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 a 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.

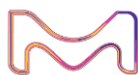
A opção 1 foi selecionada para o caso-base dado o pressuposto de equivalência de eficácia de uma análise de custo-minimização, e respaldado pela melhor evidência comparativa disponível entre as tecnologias, o estudo de Pecci e colaboradores². A opção 2 foi testada em uma análise de sensibilidade para 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.

2.4 Custos Incluídos na Análise

2.4.1 Custos das intervenções em comparação (primeira linha)

Foram incluídos os custos dos medicamentos necessários aos esquemas terapêuticos em comparação e os custos com a administração dos medicamentos administrados por via intravenosa.

Todos os medicamentos foram valorados a partir da tabela CMED de abril de 2026⁷ (**Tabela 2**). 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 3**). As mesmas características dos



pacientes para cálculo de doses utilizadas na análise de custo-minimização foram aplicadas aos cálculos da AIO.

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 desde 2023, considerando categoria III^{17,18}. 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 contemporâneas¹⁹.

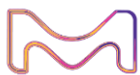


Tabela 2 – Preços dos medicamentos de primeira linha considerados na análise de custo minimização:

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%, abril de 2026.

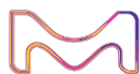


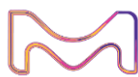
Tabela 3 – Custos médios por administração por esquema terapêutico em comparação

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)
		Pembrolizumabe	200 mg a cada 3 semanas até falha/intolerância	R\$ 41.233,52
Comparador: Imuno + Quimioterapia	Pembrolizumabe + Pemetrexede + Platina	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)	1000 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 colaboradores¹⁵

c. Valores apresentados como custo total médio semanal por paciente



2.4.2 Custos com 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 4**.

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)⁶.

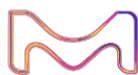
Após o tratamento de primeira linha com Pembrolizumabe + Pemetrexede + Platina, esses 57% de pacientes são tratados com o esquema de segunda linha Docetaxel + Ramucirumabe. A duração mediana desse tratamento é dada pela SLP mediana no estudo REVEL, que foi de 4,5 meses (6 ciclos no modelo)²⁰.

A decisão sobre o tratamento subsequente após a falha da IT + QT em primeira linha é respaldada por evidências do estudo REVEL²⁰. Este estudo destacou que a inclusão de ramucirumabe à quimioterapia de segunda linha com docetaxel resultou em superioridade de docetaxel + ramucirumabe para os desfechos sobrevida global e sobrevida livre de progressão²⁰.

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)²¹.

Em terceiro lugar, pembrolizumabe, em combinação ou isoladamente, não possui aprovação em bula para ser usado como terapia subsequente no Brasil, exceto para pacientes que falharam a esquemas de quimioterapia à base de platinas²².

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)²¹.

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 4 – 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 5**.

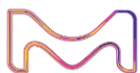


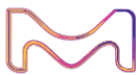
Tabela 5 – Estimativa para o custo médio por paciente tratado em segunda linha, de acordo com o tratamento recebido em primeira linha.

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



3. RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO

3.1 Análise do caso-base

A análise de custo-minimização apresentada, considerando o uso de tepotinibe em substituição ao esquema composto por pembrolizumabe, pemetrexede e platina como primeira linha de tratamento para pacientes com CPNPC avançado, com mutação do tipo *skipping* no éxon 14 do gene MET, resulta em uma **economia de recursos média por paciente de -R\$ 229.194,86** para a saúde suplementar no Brasil. A **Tabela 6** apresenta a custo-minimização entre tepotinibe e IT+QT, no caso-base.

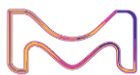
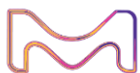


Tabela 6 – Resultados da custo-minimização de tepotinibe em relação à terapia combinada de imunoterapia e quimioterapia (pembrolizumabe + pemetrexede + platina), indicação para pacientes sem tratamento prévio (1L)

	Medicamento	Administração	Tratamentos subsequentes	Custo total no horizonte temporal	Diferença de custos, paciente sem tratamento prévio (1L)
Tepotinibe (referência)	R\$ 676.069,86	R\$ 0,00	R\$ 45.392,75	R\$ 721.462,61	-R\$ 229.194,86
Imunoterapia + Quimioterapia (Pembrolizumabe + Pemetrexede + Platina)	R\$ 821.676,09	R\$ 2.673,90	R\$ 126.307,49	R\$ 950.657,47	

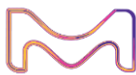


3.2 Análise de sensibilidade

Todas as variações testadas resultaram em economia de recursos favorecendo tepotinibe na indicação em primeira linha terapêutica. A **Tabela 7** apresenta os resultados das análises de sensibilidade determinísticas aplicadas a partir dos parâmetros e pressupostos utilizados no caso-base da análise de custo-minimização.

Tabela 7 – Resultados das análises de sensibilidade determinísticas aplicadas ao modelo de custo-minimização. A cada variação, os demais parâmetros permanecem inalterados em relação ao caso-base

Parâmetro Avaliado	Valor no caso-base	Valor testado	Resultado obtido para a custo-minimização
Taxa de desconto para custos	5%	0%	Economia de recursos favorecendo tepotinibe, -R\$ 235.476,51 por paciente
Alteração no método para considerar a duração média de cada tratamento	Opção 1	Opção 2	Economia de recursos favorecendo tepotinibe, -R\$ 74.288,79 por paciente
Custos de segunda linha terapêutica	Incluídos	Não incluídos	Economia de recursos favorecendo tepotinibe, -R\$ 148.280,12 por paciente



4. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Tepotinibe foi incorporado para o tratamento de CPNPC com mutação *skipping* METex14 na Austrália em setembro de 2021, no Reino Unido em maio de 2022, no Canadá (província de Quebec) em agosto de 2022, e na Escócia em janeiro de 2023^{11,13,23,24}. Sendo essas jurisdições representativas de grandes sistemas de saúde pública com reputáveis agências de avaliação de tecnologias em saúde (PBAC, NICE, INESSS e SMC, respectivamente), apresentamos um relato do embasamento para a incorporação de tepotinibe nesses países.

4.1 REINO UNIDO / NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE)

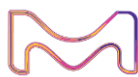
O NICE conduziu uma avaliação do tepotinibe como opção de tratamento para pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático que apresentam mutações METex14. O NICE avaliou principalmente pacientes que não receberam tratamento prévio, conforme visualizado no relatório completo após contribuições à consulta pública^{11,12}.

Segundo a avaliação realizada pelo NICE, as comparações indiretas de tepotinibe com outros tratamentos, mesmo tendo sido realizadas por dois métodos (MAIC e ITC), obtiveram resultados com incertezas. Por outro lado, as estimativas de custo-efetividade consideradas pelo NICE para as populações de pacientes previamente tratados e sem tratamento prévios ficaram dentro da faixa considerada aceitável em termos de utilização adequada dos recursos do NHS. Portanto, o tepotinibe foi recomendado para ambas as indicações registradas no país (1L e 2L+)^{11,25}.

4.2 AUSTRÁLIA / PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC)

A avaliação de tecnologia considerada pelo PBAC para o CPNPC com mutação *skipping* METex14 foi baseada em um estudo de custo-minimização entre o tratamento com tepotinibe *versus* pembrolizumabe e/ou quimioterapia (QT+IT, QT, IT). O PBAC considerou que, apesar das incertezas associadas às comparações indiretas apresentadas na submissão, no geral, o tepotinibe provavelmente forneceria resultados de saúde semelhantes ao esquema pembrolizumabe + quimioterapia na população proposta¹³.

Na avaliação econômica, tepotinibe foi considerado economicamente viável em uma comparação de custos em relação ao pembrolizumabe em combinação com quimioterapia. O PBAC deferiu a recomendação para incluir o tepotinibe no PBS para a indicação linha agnóstica



(ou seja, independentemente da linha terapêutica) para pacientes com CPNPC em estádios IIIB e IV com um performance-status ECOG/OMS de 0 a 2¹³.

4.3 CANADÁ (QUEBEC) / INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX (INESSS)

O INESSS conduziu uma análise de tepotinibe para o tratamento de CPNPC com mutação *skipping* METex14. O comparador elegível para tepotinibe foi IT+QT ou imunoterapia isolada.

Durante a análise realizada pelo INESSS, os pareceristas reconheceram incertezas advindas do desenho do estudo VISION e das análises indiretas, todavia, reforçaram a necessidade de diferentes opções terapêuticas para pacientes com CPNPC com mutação *skipping* METex14. Além disso, estimou-se que a incorporação de tepotinibe traria economia substancial sobre o orçamento do sistema de saúde da província do Quebec.

Após análise, o INESSS recomendou o reembolso de tepotinibe de acordo com seu registro no país.²³

4.4 ESCÓCIA / SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC)

Tepotinibe foi avaliado para o tratamento de pacientes adultos com CPNPC com mutação *skipping* METex14, em primeira linha de tratamento e em linhas subsequentes.

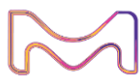
Em primeira linha, o comparador eleito foi IT+QT ou imunoterapia em monoterapia. A comparação foi feita através de MAIC, além de comparação indireta entre os dados do estudo VISION e dados de mundo real de comparadores.

Os resultados da análise de custo-utilidade realizada posicionaram tepotinibe como uma terapia dominante frente à quimio-imunoterapia ou à imunoterapia em monoterapia para tratamento de primeira linha em pacientes com a mutação METex14.

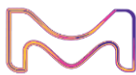
Tepotinibe foi recomendado para incorporação de acordo com sua aprovação regulatória no país.²⁴

4.5 DEMAIS INCORPORAÇÕES POR AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (ATS)

Desde sua primeira aprovação regulatória, tepotinibe tem sido registrado em diversos países e incluído como opção terapêutica nos mais variados sistemas de saúde do mundo. Digno de nota, para além das avaliações acima mencionadas, cabe mencionar que tepotinibe já foi



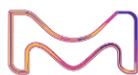
incorporado pelas seguintes agências de ATS: NCPR (Bulgária), SUKL (República Tcheca), NCPE (Irlanda), AIFA (Itália), AEMPS (Espanha), FOPH (Suíça), NHSA/NRDL (China), Chuikyo (Japão), HIRA (Coreia do Sul), ACE (Singapura).



5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

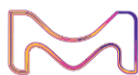
A análise de custo-minimização apresentada, considerando o uso de tepotinibe como opção ao esquema composto por pembrolizumabe, pemetrexede e platina como primeira linha de tratamento para pacientes com CPNPC avançado, com mutação do tipo *skipping* no éxon 14 do gene MET, resulta em uma economia de recursos para a saúde suplementar no Brasil. Esses resultados estão alinhados com recomendações de outras agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais, como o PBAC, o NICE, o INESSS e o SMC.

Soma-se a isso a conveniência proporcionada por tepotinibe, por ser um tratamento de administração oral, e melhoria na qualidade de vida do paciente, clinicamente comprovada²⁶.



6. REFERÊNCIAS

- 1 Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica em Saúde, 3ª edição. Brasília/DF, 2026.
- 2 Pecci F, Li H, Federico A, et al. First-Line MET Tyrosine Kinase Inhibitors versus Immunotherapy ± Chemotherapy for Patients with MET Exon 14 Skipping Mutant Metastatic NSCLC. Clin Cancer Res. 2025 Nov 14;31(22):4802-4813.
- 3 Christopoulos P, Ekman S, Guisier F, et al. 1381P TOGETHER: Pooled real-world datasets of METex14 skipping NSCLC and adjusted comparison of upfront (chemo-)immunotherapy with tepotinib from VISION. Ann Oncol 2023; 34: S792-S3.
- 4 Vioix H, Hatswell A, McLean T, et al. Tepotinib Compared With Chemoimmunotherapy in First-Line Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of VISION in MET Exon 14 (METex14) Skipping NSCLC and KEYNOTE-189 in Wild-type NSCLC. Value in Health 2022; 25(12): S36.
- 5 Gasking S, Felip E, Ferrara R et al. Safety and Patient-Reported Outcomes With Tepotinib in Patients With METex14 Skipping NSCLC: ≥3-Year Follow-Up of VISION. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2025 21 (212-213) Supplement 4.
- 6 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.
- 7 ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), Listas de preços de medicamentos. Abril/2026. 2026.
- 8 VISION Coortes A + C - Mazieres J, et al. Journal of Thoracic Oncology 2025 20:3 (S59-S60) Supplement 1
- 9 Sistema IBGE de Recuperação Automática – SIDRA. Pesquisa Nacional de Saúde 2019, Antropometria. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/pns/pns-2019>. Acesso em maio de 2026.
- 10 Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes de tratamentos oncológicos - Pulmão não-pequenas células: doença avançada. 2025.
- 11 NICE. Tepotinib for treating advanced non-small-cell lung cancer with MET gene alterations – Final appraisal document – April 2022. 2022.
- 12 NICE. NHS Chemotherapy Protocol - LUNG CANCER – NON-SMALL CELL (NSCLC) - TEPOTINIB. 2022.
- 13 PBAC. Tepotinib: PBAC Australia Public Summary Document – November 2021 Meeting. 2021.
- 14 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.
- 15 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.
- 16 Gadgeel S, Rodriguez-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.



- 17 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.
- 18 AMB. Comissão Nacional de Honorários Médicos e Sociedades de Especialidade. Comunicado Oficial CBHPM São Paulo 18 de outubro de 2022, aplicada à Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos (CBHPM 2023). Atualizada para valores vigentes em 2023. 2023.
- 19 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.
- 20 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.
- 21 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.
- 22 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).
- 23 INESSS. Extract notice to the Minister – Tepmetko (CPNPC). Disponível em: <https://www.inesss.qc.ca/en/themes/medicaments/drug-products-undergoing-evaluation-and-evaluated/extract-notice-to-the-minister/tepmetko-cancer-du-poumon-non-a-petites-cellules-6026.html>. Acesso em fevereiro de 2026.
- 24 SMC. Medicines Advice – Tepotinib (Tepmetko). Disponível em: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tepotinib-tepmetko-resub-smc2535/>. Acesso em fevereiro de 2026.
- 25 NICE. Single Technology Appraisal - Tepotinib for treating advanced non-small-cell lung cancer with MET gene alterations [ID3761] Committee Papers – Final appraisal document – April 2022. 2022.
- 26 Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in Non–Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(10): 931-43.