



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

Análise de Custo-Minimização

Demandante:

Merck S/A

Maio de 2024



AUTORES E REVISORES DO DOCUMENTO

- Natália Caldeira de Carvalho

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

- Maria Beatriz Monteiro

Gerente Médico para Câncer de Pulmão – Merck

- Daniela Cardoso

Estagiária de Estratégia de Acesso, Economia da Saúde - Merck

- Adriano Gonçalves e Silva

Médico Oncologista

Esse documento foi elaborado com consultoria técnica da HTAnalyze - André Luis Ferreira de Azeredo da Silva



SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	4
LISTA DE FIGURAS.....	5
RESUMO EXECUTIVO	6
1. OBJETIVO.....	9
2. MÉTODOS DA ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO	9
2.1 PERSPECTIVA, HORIZONTE TEMPORAL, DURAÇÃO DOS CICLOS E TAXAS DE DESCONTO.....	9
2.2 POPULAÇÃO-ALVO	9
2.3 TRATAMENTOS EM COMPARAÇÃO	10
<i>2.3.1 Tecnologia em avaliação: Tepotinibe (Tepmetko®).....</i>	<i>10</i>
<i>2.3.2 Tratamento comparador: combinação de imunoterapia e quimioterapia</i>	<i>10</i>
<i>2.3.3 Estimativas da duração dos tratamentos.....</i>	<i>12</i>
2.4 CUSTOS INCLUÍDOS NA ANÁLISE	15
<i>2.4.1 Custos das intervenções em comparação (primeira linha).....</i>	<i>15</i>
<i>2.4.2 Custos com tratamentos subsequentes (segunda linha).....</i>	<i>18</i>
<i>2.4.3 Outras considerações sobre custos.....</i>	<i>21</i>
3. RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO.....	21
3.1 ANÁLISE DO CASO-BASE	21
3.2 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	23
4. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	24
4.1 REINO UNIDO / NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE)	24
4.2 AUSTRÁLIA / PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC)	24
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 CONSIDERADOS NA ANÁLISE DE CUSTO MINIMIZAÇÃO:	16
TABELA 3 – CUSTOS MÉDIOS POR ADMINISTRAÇÃO POR ESQUEMA TERAPÊUTICO EM COMPARAÇÃO.....	17
TABELA 4 – MEDICAMENTOS, DOSES E CUSTOS DOS TRATAMENTOS EM SEGUNDA LINHA CONSIDERADOS NO MODELO.	19
TABELA 5 – ESTIMATIVA PARA O CUSTO MÉDIO POR PACIENTE TRATADO EM SEGUNDA LINHA, DE ACORDO COM O TRATAMENTO RECEBIDO EM PRIMEIRA LINHA.	20
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).....	22
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	23



LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – CURVA PROJETADA POR DISTRIBUIÇÃO GAMA A PARTIR DA PROPORÇÃO DE PACIENTES EM TRATAMENTO DURANTE O SEGUIMENTO DO ESTUDO VISION - COORTES A + C, NOVEMBRO/2022	13
FIGURA 2 – CURVA PROJETADA POR DISTRIBUIÇÃO EXPONENCIAL A PARTIR DA PROPORÇÃO DE PACIENTES EM TRATAMENTO PEMBROLIZUMABE, PEMETREXEDE E PLATINA DURANTE O SEGUIMENTO DO ESTUDO KEYNOTE - 189	14



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 *skipping* ou em salto 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* METex14.

Comparador: Imunoterapia associada à quimioterapia (imunoquimioterapia, 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* 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 foi de 2 anos, de modo a captar os custos dos tratamentos de primeira e 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. Não foi aplicada taxa de desconto na análise do caso-base. Todos os custos estão em Reais (R\$) no ano 2024, após reajuste anual. O comparador específico incluído foi a combinação de pembrolizumabe + pemetrexede + platina (IT + QT).

Todos os medicamentos foram valorados a partir da tabela CMED (16 de abril de 2024), com preço de fábrica e ICMS de 18%. Custos com administração dos medicamentos foram obtidos na tabela da classificação brasileira hierarquizada de procedimentos médicos (CBHPM, valores referentes ao ano 2023).

Para a primeira linha, os tempos de tratamento (TeT) aplicados ao modelo econômico foram estimados, para tepotinibe, a partir das coortes A e C do estudo VISION (curva extrapolada utilizando a distribuição gama) e, para IT + QT, a partir da duração mediana de cada componente do esquema terapêutico conforme relatadas no estudo KEYNOTE-189 (curvas extrapoladas por distribuição exponencial).

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\$ 274.162,52 por paciente tratado em um horizonte temporal de 2 anos. 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 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).

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\$ 274 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* no éxon 14 do gene MET (METex14).

2. MÉTODOS DA ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO

2.1 Perspectiva, horizonte temporal, duração dos ciclos e taxas de desconto

A presente análise de custo-minimização 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 de 2 anos. Todos os valores financeiros estão expressos em Reais (R\$) no ano 2024.

O horizonte temporal de 2 anos foi considerado o 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. Não foi aplicada taxa de desconto na análise do caso-base.

Todos os medicamentos foram valorados a partir da tabela CMED (16 de abril de 2024), com preço de fábrica e ICMS de 18%. Custos com administração dos medicamentos foram obtidos na tabela da classificação brasileira hierarquizada de procedimentos médicos (CBHPM, valores referentes ao ano 2023)^{1,2}.

2.2 População-alvo

A população-alvo considerada nas análises de custo-minimização e de impacto orçamentário é aquela com características semelhantes à população avaliada no estudo VISION, ou seja, pacientes adultos, com CPNPC avançado, com alterações de *skipping* de METex14, sem tratamento prévio³. As características dos pacientes na linha de base aplicadas ao modelo econômico são baseadas no estudo VISION, coortes A e C (Tabela 1)^{3,4}.



Tabela 1- Características da linha de base - população geral

Característica	Caso-base	Fonte
Idade inicial (anos)	74	VISION ^{3,4}
% mulheres	45%	
Superfície corporal (m ²)	1,72	
Peso (kg)	65,82	
Creatinina média (mg/dL)	0,93	

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, principal estudo clínico de tepotinibe, indicam que 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, entre os 152 pacientes avaliados na população para análise de segurança do estudo VISION, 38 (25%) apresentaram eventos adversos grau 3, 3 (2%) apresentaram eventos adversos grau 4, e uma morte foi relatada (0,7%), resultando em um percentual total de 27,7% de eventos adversos graus 3, 4 ou 5. Em contraste, o estudo KEYNOTE-189 relatou eventos adversos graus 3, 4 ou 5 em 291 de 405 pacientes tratados com pembrolizumabe + pemetrexede + platina (71,9%).

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 METex14-positivo na ausência de uma terapia direcionada, como tepotinibe.

No Brasil, destaca-se que a atual (2023) diretriz da SBOC para o manejo do CPNPC avançado recomenda a combinação IT + QT para o CPNPC localmente avançado ou metastático do estágio IV com mutação *skipping* METex14 na ausência de terapia direcionada a esse alvo molecular⁵.

Há evidência indireta 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, com estimativa da SLP numericamente superior (12,6 meses para tepotinibe no estudo VISION versus 9 meses para IT + QT no estudo KEYNOTE-189). No entanto, a presente avaliação econômica parte do pressuposto de eficácia semelhante, o que fica evidenciado pela escolha do modelo de custo-minimização, porém contabiliza tamanhos de efeito diferentes entre o tepotinibe e a IT + QT com pembrolizumabe, pemetrexede e platina no cálculo econômico, ressaltando o posicionamento da empresa em apresentar uma análise com alto grau de conservadorismo.

Esse mesmo 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 comprador mais relevante para o câncer de pulmão não-pequenas células sem tratamento prévio com alterações do tipo *skipping* METex14”. A avaliação realizada pelo NICE resultou na incorporação de tepotinibe para o tratamento de câncer de pulmão não-pequenas células com mutação tipo *skipping* METex14 no sistema de saúde do Reino Unido para pacientes sem tratamento prévio e para pacientes previamente tratados (incorporado para a indicação linha agnóstica)^{6,7}.

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 comprador 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* METex14⁸.



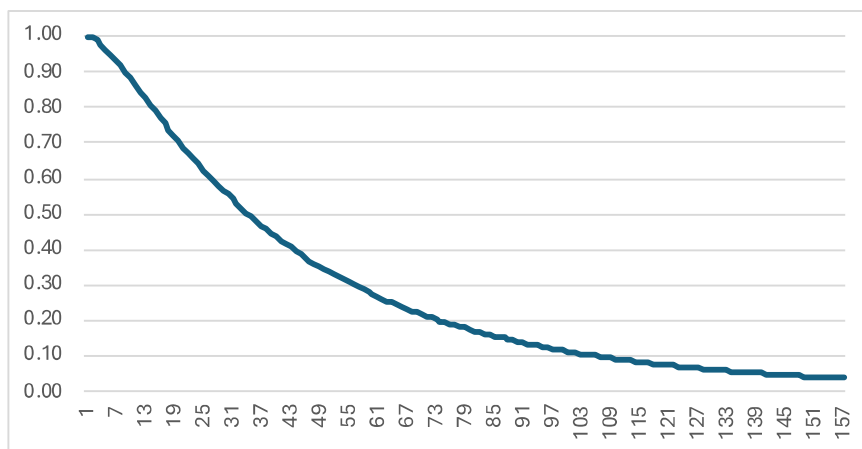
2.3.3 Estimativas da duração dos tratamentos

O modelo inclui duas opções para estimar a proporção de pacientes em tratamento por ciclo para os comparadores, em primeira linha.

- **Opção 1:** tempo em tratamento (TeT) estimado usando dados dos estudos clínicos (VISION e KEYNOTE-189), com curva extrapolada produzida a partir do ajustamento de uma distribuição paramétrica. Esse foi o método usado no caso-base da submissão de tepotinibe para o NICE e é o método empregado para o caso-base da presente submissão para a ANS.
 - Na opção 1, o custo total de cada ciclo de administração dos tratamentos avaliados foi calculado multiplicando-se o custo de cada administração (por exemplo, no caso de tepotinibe, o custo de comprar uma caixa com 60 comprimidos para uso ao longo de 30 dias) pela proporção esperada de pacientes utilizando cada agente terapêutico, conforme relatado nos estudos VISION³ e KEYNOTE-189⁹. Esse cálculo considera tanto os pacientes que utilizarão o tratamento por períodos prolongados quanto aqueles que interromperão precocemente devido a intolerância, toxicidade ou perda de eficácia (progressão da doença). Como resultado, o valor obtido representa uma estimativa do custo esperado para um paciente médio no sistema de saúde.
 - Para estimar a proporção de pacientes em tepotinibe por ciclo, foram utilizados dados de TeT do estudo VISION (Coortes A + C, 1L, novembro de 2022). A curva Kaplan-Meier para TeT foi extrapolada utilizando a distribuição gama, que apresentou o melhor ajuste aos dados (Erro! Fonte de referência não encontrada.).



Figura 1– Curva projetada por distribuição gama a partir da proporção de pacientes em tratamento durante o seguimento do estudo VISION - Coortes A + C, novembro/2022

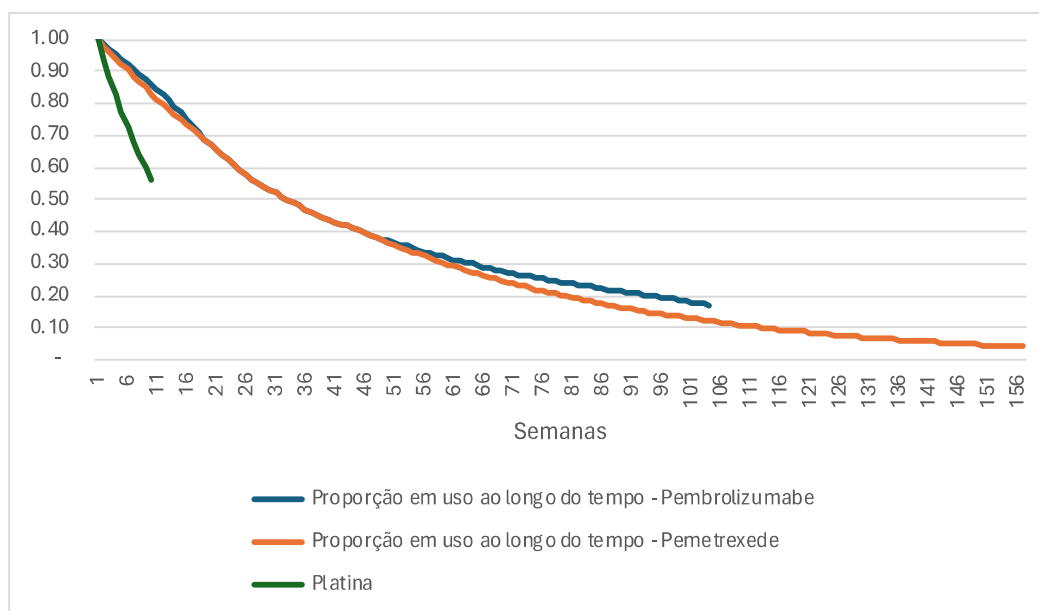


- Para estimar a proporção de pacientes em imuno-quimioterapia por ciclo, foram utilizadas as durações medianas de tratamentos relatadas a partir dos resultados atualizados do estudo KEYNOTE-189 (Gadgeel et al, 2020⁹), sendo ajustada uma curva considerando uma distribuição exponencial. As durações medianas consideradas para cada componente da imuno quimioterapia foram seguintes: pembrolizumabe 13,4 meses; pemetrexede 11,2 meses; cisplatina 3,6 meses; e carboplatina 3,6 meses (limitado a 4 ciclos) (Erro! Fonte de referência não encontrada.).



Figura 2 – Curva projetada por distribuição exponencial a partir da proporção de pacientes em tratamento pembrolizumabe, pemetrexede e platina durante o seguimento do estudo KEYNOTE

- 189



- **Opção 2:** TeT é estimado pela suposição de que $TeT = SLP$ (sobrevida livre de progressão). Espera-se que o tempo em tratamento seja semelhante, mas um pouco menor, do que a sobrevivência livre de progressão. Portanto, nessa opção, limitamos o tempo em tratamento ao tempo de sobrevivência livre de progressão de modo a representar que os pacientes não continuam em tratamento após a progressão da doença.
 - Para tepotinibe, a opção 2 considera a SLP mediana de 12,6 meses relatada na publicação dos resultados mais recentes do estudo VISION⁹, para pacientes de primeira linha.
 - Para imuno-quimioterapia, a opção 2 considera a SLP mediana de 9 meses relatada na publicação dos resultados mais recentes do estudo KEYNOTE-189⁸.

A opção 1 foi selecionada para o caso-base pois ela permite capturar as diferentes durações de tratamento entre os diferentes medicamentos. A opção 2 foi testada em uma análise de sensibilidade.



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 custos foram obtidos a partir da tabela CMED (16 de abril de 2024), com preço de fábrica e ICMS de 18% (**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 em 2023, considerando categoria III^{10,11}. 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 contemporâneas¹².



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\$ 55.589,66	R\$ 3,71
Pembrolizumabe	100	1	R\$ 20.417,23	R\$ 204,17
Carboplatina	150	1	R\$ 219,23	R\$ 1,46
Cisplatina	100	1	R\$ 255,07	R\$ 2,55
Pemetrexede	100	1	R\$ 1.123,72	R\$ 11,24
Ácido Fólico, 5 mg	5	30	R\$ 8,09	R\$ 0,05
Vitamina B12, 1 mg (1000 Mcg)	1	1	R\$ 4,16	R\$ 4,16
Dexametasona, 4mg	4	30	R\$ 33,82	R\$ 0,28

a. Tabela CMED, preço de fábrica com ICMS de 18%. Abril 2024.



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\$ 1.852,99 (a)
		Pembrolizumabe	200 mg a cada 3 semanas até falha/intolerância	R\$ 40.834,46
		Pemetrexede	500 mg/m ² a cada 3 semanas até falha/intolerância	R\$ 9.663,99
Comparador: Imuno + Quimioterapia	Pembrolizumabe + Pemetrexede + Platina	Custo médio platina (45% Cisplatina, 55% Carboplatina)	Cisplatina: 75 mg/m ² Carboplatina: 400 mg/m ² Ambos a cada 3 semanas, 6 ciclos	R\$ 697,05 (b)
		Ácido Fólico, 5 mg	1 mg (1.000 mcg) /dia, VO, enquanto usar pemetrexede	R\$ 0,38 (c)
		Vitamina B12, 1 mg (1000 mcg)	1000 mcg a cada 9 semanas, IM, enquanto usar pemetrexede	R\$ 0,46 (c)
Medicamentos associados a pemetrexede	Ácido Fólico, 5 mg Vitamina B12, 1 mg (1000 mcg) Dexametasona, 4 mg	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\$ 2,25 (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 45,6% para cisplatina e de 54,4% para carboplatina

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)¹.

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)¹³.

A decisão sobre o tratamento subsequente após a falha da IT + QT em primeira linha é respaldada por evidências do estudo REVEL¹³. 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 progressão⁵.

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)¹⁴.

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 platinas¹⁵.

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)¹⁴.

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\$ 23.173,68	R\$ 30.505,83
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\$ 3.930,87	R\$ 6.338,53
Pemetrexede	Pó liofilizado para solução injetável 100 mg: 1 frasco-ampola com 15 mL	500 mg/m ² IV a cada 3 semanas	R\$ 1.123,72	R\$ 9.663,99
Cisplatina	Caixa contendo um frasco-ampola com 100 mL (100mg/mL)	75 mg/m ² IV a cada 3 semanas	R\$ 266,55	R\$ 343,85
Carboplatina	Embalagem contendo 01 frasco-ampola de 15 mL com 150 mg de carboplatina	400 mg/m ² IV a cada 3 semanas	R\$ 229,10	R\$ 1.050,78
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\$ 728,42

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\$ 10.392,41	R\$ 72.746,88
Docetaxel + Ramucirumabe (após IT + QT)	4,5 meses = 20 semanas ^b	6	R\$ 36.844,36	R\$ 221.066,18

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



2.4.3 Outras considerações sobre custos

O teste para alterações de *skipping* de METex14 não foi incluído no caso-base pois atualmente ele é disponibilizado sem custo adicional junto a outras análises para marcadores e mutações por um consórcio de fabricantes de terapias direcionadas a mutações específicas.

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\$ 274.162,52**, no horizonte temporal de 2 anos 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\$ 586.909,06	R\$ 0,00	R\$ 41.465,72	R\$ 628.374,75	-R\$ 274.162,52
Imunoterapia + Quimioterapia (Pembrolizumabe + Pemetrexede + Platina)	R\$ 773.970,15	R\$ 2.559,40	R\$ 126.007,72	R\$ 902.537,28	



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		0%	5%	Economia de recursos favorecendo tepotinibe, -R\$ 405.481,36 por paciente
Horizonte de tempo		2 anos	1 ano	Economia de recursos favorecendo tepotinibe, -R\$ 191.592,73 por paciente
Alteração no método para considerar a duração média de cada tratamento	Opção 1, curvas de utilização ao longo do tempo extrapoladas por distribuições paramétricas		Opção 2, duração do tratamento = SLP	Economia de recursos favorecendo tepotinibe, -R\$ 81.220,12 por paciente
Custos de segunda linha terapêutica		Incluídos	Não incluídos	Economia de recursos favorecendo tepotinibe, -R\$ 189.620,52 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 e no Reino Unido em maio de 2022^{6,8}. Sendo essas jurisdições representativas de grandes sistemas de saúde pública (PBS e NHS, respectivamente) com reputáveis agências de avaliação de tecnologias em saúde (PBAC e NICE, 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^{6,7}.

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 (1L e 2L+)^{6,16}.

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 proposta⁸.

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 para pacientes com CPNPC em estádios IIIB e IV com um performance-status ECOG/OMS de 0 a 2⁸.



5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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 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 e o NICE.

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 comprovada¹⁷.



6. REFERÊNCIAS

1. 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.
2. ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), Listas de preços de medicamentos. Abril/2024. 2024.
3. 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.
4. Merck. Data On File. Clinical Study Report: A Phase II single-arm trial to investigate tepotinib in advanced (locally advanced or metastatic) non-small cell lung cancer with MET exon 14 (METex14) skipping alterations or MET amplification (VISION). 2020.
5. SBOC. Pulmão não-pequenas células: doença avançada: SBOC; 2023.
6. NICE. Tepotinib for treating advanced non-small-cell lung cancer with MET gene alterations – Final appraisal document – April 2022. 2022.
7. NICE. NHS Chemotherapy Protocol - LUNG CANCER – NON-SMALL CELL (NSCLC) - TEPOTINIB. 2022.
8. PBAC. Tepotinib: PBAC Australia Public Summary Document – November 2021 Meeting. 2021.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. MSD. Keytruda (Pembrolizumabe). Bula Profissional em uso no Brasil, conforme disponibilizada pelo fabricante (KEYTRUDA_BU166_082022_VPS, versão aprovada pela ANVISA em 18/JAN/2023.) . https://saude.msd.com.br/wp-content/uploads/sites/91/2022/12/keytruda_bula_pro.pdf. 2023.
16. 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.
17. 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.