



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* (*METex14*) em pacientes sem tratamento prévio.

Análise de Impacto Orçamentário

Demandante:

Merck S/A

Abril 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 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 ESTIMAÇÃO DA POPULAÇÃO-ALVO.....	9
2.4.1 Estimativas da duração dos tratamentos.....	11
2.5 CUSTOS CONSIDERADOS.....	14
2.5.1 Custos dos tratamentos de primeira linha	14
2.5.2 Custos dos tratamentos subsequentes (segunda linha)	17
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	26



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 2024 E 2028.	11
TABELA 3 – PREÇOS DOS MEDICAMENTOS CONSIDERADOS NA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO:	15
TABELA 4 – CUSTOS MÉDIOS POR ADMINISTRAÇÃO POR ESQUEMA TERAPÊUTICO EM COMPARAÇÃO	16
TABELA 5 – MEDICAMENTOS, DOSES E CUSTOS DOS TRATAMENTOS EM SEGUNDA LINHA CONSIDERADOS NO MODELO.	19
TABELA 6 – ESTIMATIVA PARA O CUSTO MÉDIO POR PACIENTE TRATADO EM SEGUNDA LINHA, DE ACORDO COM O TRATAMENTO RECEBIDO EM PRIMEIRA LINHA.	20
TABELA 7 – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO TOTAL DA INCLUSÃO DE TEPOTINIBE PARA CPNPC COM MUTAÇÃO <i>SKIPPING</i> METex14 NA SAÚDE SUPLEMENTAR	22



LISTA DE QUADROS

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

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, NOV/2022	12
FIGURA 2– CURVAS PROJETADAS POR DISTRIBUIÇÃO EXPONENCIAL A PARTIR DAS PROPORÇÕES DE PACIENTES EM TRATAMENTO COM PEMBROLIZUMABE, PEMETREXEDE E PLATINA DURANTE O SEGUIMENTO DO ESTUDO KEYNOTE - 189	13
FIGURA 3 – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO TOTAL DA INCLUSÃO DE TEPOTINIBE PARA CPNPC COM MUTAÇÃO SKIPPING METex14 NA SAÚDE SUPLEMENTAR	23



RESUMO EXECUTIVO

Objetivo: estimar os custos a serem incorridos como reserva orçamentária para os anos de 2024 a 2028 (horizonte de 5 anos) pela inclusão de Tepotinibe para CPNPC avançado, com mutação do tipo *skipping* 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 2023-2025, aplicado à população coberta pela saúde suplementar no período de 2024 - 2028 (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 CPNPC, doença avançada ao diagnóstico e da mutação tipo *skipping* no gene METex14. 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 e o 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 do tempo em tratamento (TeT) aferido no estudo VISION para tepotinibe e uma distribuição exponencial extrapolada a partir da duração média de tratamento relatada no estudo KEYNOTE-189 para IT + QT. Os custos dos medicamentos foram valorados pela tabela CMED de 16 abril de 2024, considerando preço de fábrica com ICMS de 18%. 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 159 casos (157 a 161 casos ao ano durante o horizonte temporal de 5 anos). A taxa de incorporação para tepotinibe considerou uma progressão linear de 30% no primeiro ano até 70% de utilização no quinto ano da análise.

Resultados: Na análise do caso-base, 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\$ 21,9 milhões de reais a cada ano e de -R\$ 109,3 milhões de reais acumulados em 5 anos. Esses são valores a serem poupados pelo sistema de saúde suplementar pela incorporação de tepotinibe.

Uma análise de sensibilidade que não incluiu custos com o tratamento de segunda linha resultou



em uma redução média de custos de -R\$ 15,1 milhões de reais a cada ano e de -R\$ 75,6 milhões de reais acumulados em 5 anos.

Por fim, uma análise de sensibilidade que considerou o tempo em tratamento igual à sobrevida livre de progressão relatados nos estudos VISION e KEYNOTE-189 obteve uma estimativa de economia de recursos média da ordem de -R\$ 6,5 milhões de reais para cada ano e de -R\$ 32,4 milhões de reais acumulados em 5 anos.

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 2024 a 2028 (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 ou ajustes para inflação nas projeções. O período alvo para a análise foi de 2024 a 2028. 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 incorporação gradual de tepotinibe para uma proporção de 30% a 70% dos pacientes-alvo, ao longo de 5 anos.

A combinação de imunoterapia e quimioterapia selecionada para o cenário comparador consiste no esquema pembrolizumabe + pemetrexede + platina (45,6% cisplatina e 54,4% carboplatina). 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. 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 2023⁴.



2.3 COTAS DE MERCADO E TAXA DE INCORPORAÇÃO DE TEPOTINIBE

Para o cenário de referência, considerou-se que todos os pacientes-alvo seriam submetidos ao tratamento com IT + QT⁴.

O cenário alternativo considerou a incorporação gradual e linear de tepotinibe a uma taxa incremental de 10% ao ano, iniciando em 30% de utilização no ano 1 e atingindo 70% 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	30%	40%	50%	60%	70%
IT+QT	70%	60%	50%	40%	30%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

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

2.4 ESTIMAÇÃO DA POPULAÇÃO-ALVO

Visão geral dos métodos usados para estimativa da população-alvo

O tamanho da população-alvo 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^{5,6}. Foram realizadas projeções baseadas na incidência conforme relatada pelo INCA (Instituto Nacional de Câncer, Estimativa – Incidência de Câncer no Brasil 2023)^{7,8} 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**)^{9,10}. 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 durante 12 meses, 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 2024)	51.144.284	SIB - Sistema de Informação de Beneficiários ref: Dez/2022	(A) = 51.144.284
Taxa de incidência (anual, por 100.000 habitantes)	15,06	Projeção para o triênio 2023-2025. Ministério da Saúde, INCA, Estimativas de Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil, 2023 e 2025 ^{7,8}	(A) x 15.06/100000 = 7.702 = (B)
Proporção CPNPC	85%	Baldotto et al, 2018 ⁴ ; Ganti et al, 2021 ¹¹ ; Travis et al, 2011 ¹²	(B) x 0.85 = 6.547 = (C)
Proporção dos CPNPC com doença avançada (Estádios IIIb e IV)	80%	Araujo et al, 2018 ^{10,13}	(C) x 0.80 = 5.238 = (D)
Proporção com Mutação <i>skipping</i> METex14	3%	Socinski et al, 2021 ⁹	(D) x 0.03 = 157 (2024)

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 2024 e 2028.

Elemento considerado	2024	2025	2026	2027	2028
População total da saúde suplementar projetada para cada ano	51.144.284	51.476.620	51.791.376	52.083.722	52.355.308
Casos novos Câncer de Pulmão a cada ano (INCA 15.06/100 mil a partir de 2023)	7.702	7.752	7.800	7.844	7.885
Proporção CPNPC = 85%	6.547	6.590	6.630	6.667	6.702
Proporção com doença avançada (Estádios IIIb e IV) = 70%	5.238	5.272	5.304	5.334	5.362
Proporção com Mutação <i>skipping</i> METex14 = 3%	157	158	159	160	161

2.4.1 Estimativas da duração dos tratamentos

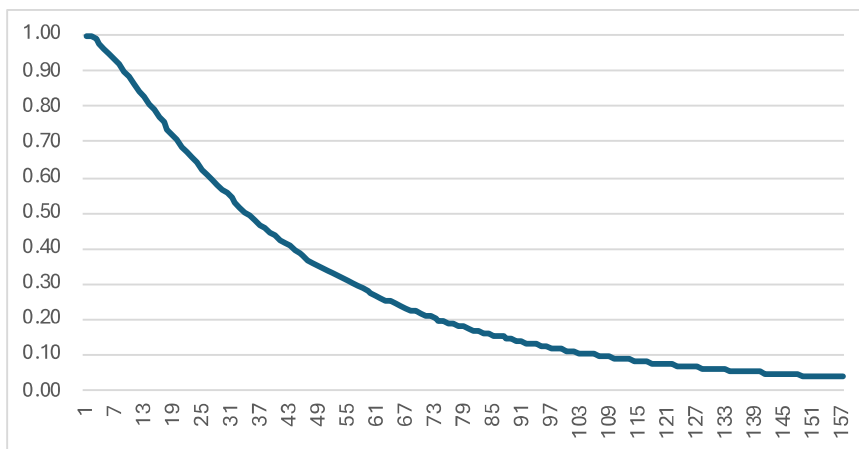
O modelo inclui duas opções para estimar a proporção de pacientes em tratamento por ciclo para os comparadores.

- **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 VISION e KEYNOTE-189. 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 (**Figura 3**).

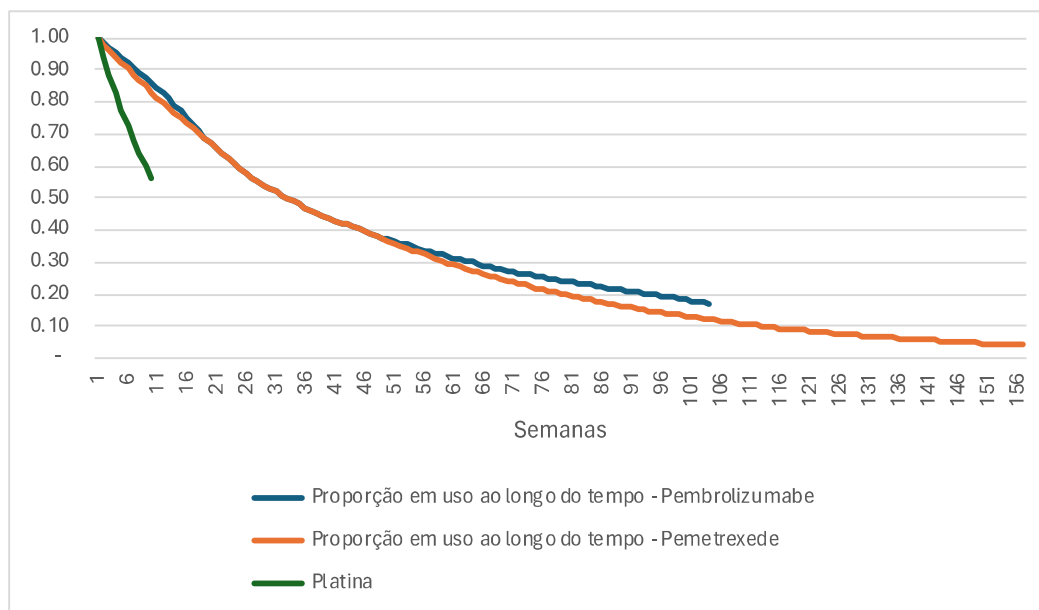
Figura 1 – Curva projetada por distribuição gama a partir da proporção de pacientes em tratamento durante o seguimento do estudo VISION - Coortes A + C, nov/2022



- 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, 2020¹⁴), sendo ajustada uma curva considerando uma distribuição exponencial. As durações medianas consideradas para cada componente da imunoquimioterapia foram seguintes: pembrolizumabe 13,4 meses; pemetrexede 11,2 meses; cisplatina 3,6 meses; e carboplatina 3,6 meses (limitado a 4 ciclos) (**Figura 3**).



Figura 2– Curvas projetadas por distribuição exponencial a partir das proporções de pacientes em tratamento com 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.



2.5 CUSTOS CONSIDERADOS

2.5.1 Custos dos tratamentos de primeira linha

Todos os custos foram obtidos a partir da tabela CMED de 16 abril de 2024, considerando preço de fábrica com ICMS de 18% (**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 em 2023, considerando categoria III¹⁶. 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 contemporâneas¹⁷.



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

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%, de 16 de abril de 2024.



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\$ 1.852,99 (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
		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)
Comparador: Imuno + Quimioterapia	Pembrolizumabe + Pemetrexede + Platina	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)
		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)
Medicamentos associados a pemetrexede	Ácido Fólico, 5 mg Vitamina B12, 1 mg (1000 mcg) Dexametasona, 4 mg	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)
		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 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



2.5.2 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)^{14,15}, 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)⁴.

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)¹⁸.

A decisão sobre o tratamento subsequente após a falha da IT + QT em primeira linha é respaldada por evidências do estudo REVEL. 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 progressão¹⁸.

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 Merck⁴, 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 platinas¹⁹.

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)²⁰.

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\$ 23.173,68	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 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\$ 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



2.6 ANÁLISES DE SENSIBILIDADE

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

- alteração no método para considerar a duração média de cada tratamento para a opção 2 (duração do tratamento = SLP);
- não inclusão dos custos de segunda linha terapêutica;
- curva de incorporação de tepotinibe acelerada (50% a 90% em 5 anos).

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 de recursos de -R\$ 12,9 milhões no primeiro ano e de -R\$ 109,3 milhões acumulados em 5 anos (**Tabela 7 e Figura 3**). O impacto orçamentário médio anual foi calculado em -R\$ 21,9 milhões.

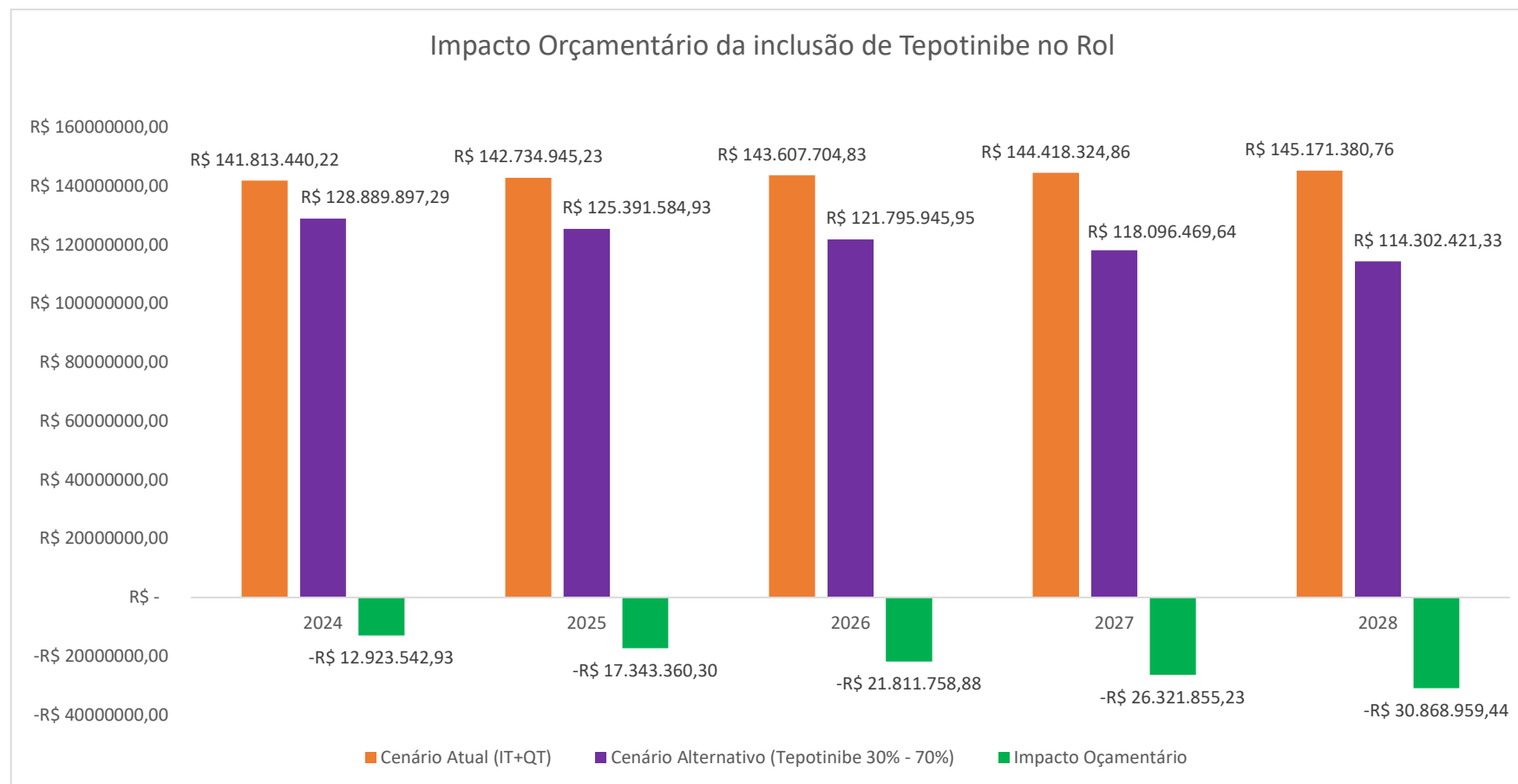


Tabela 7 – Impacto orçamentário total da inclusão de tepotinibe para CPNPC com mutação *skipping* METex14 na saúde suplementar

Período	Referência (R\$)	Alternativo (R\$)	Incremental (R\$)
Ano 1	R\$ 141.813.440,22	R\$ 128.889.897,29	-R\$ 12.923.542,93
Ano 2	R\$ 142.734.945,23	R\$ 125.391.584,93	-R\$ 17.343.360,30
Ano 3	R\$ 143.607.704,83	R\$ 121.795.945,95	-R\$ 21.811.758,88
Ano 4	R\$ 144.418.324,86	R\$ 118.096.469,64	-R\$ 26.321.855,23
Ano 5	R\$ 145.171.380,76	R\$ 114.302.421,33	-R\$ 30.868.959,44
Total acumulado em 5 anos	R\$ 717.745.795,91	R\$ 608.476.319,13	-R\$ 109.269.476,78
Média anual	R\$ 143.549.159,18	R\$ 121.695.263,83	-R\$ 21.853.895,36



Figura 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.

Análise de sensibilidade	Impacto orçamentário médio por ano	Impacto orçamentário total acumulado em 5 anos
Alteração no método para considerar a duração média de cada tratamento para a opção 2 (duração do tratamento = SLP);	-R\$ 6.474.174,60	-R\$ 32.370.872,98
Não inclusão dos custos de segunda linha terapêutica	-R\$ 15.114.928,93	-R\$ 75.574.644,65
Curva de incorporação de tepotinibe acelerada (50% a 90% em 5 anos).	-R\$ 30.575.042,04	-R\$ 152.875.210,20

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 2023) e de estudos publicados referentes, sempre que possível, ao cenário da saúde suplementar no Brasil.
- As curvas para as proporções de pacientes em tratamento ao longo do tempo, com cada esquema terapêutico, foram projetadas a partir dos resultados mais atuais disponíveis dos 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 16 de abril de 2024 e na tabela CBHPM 2023.



Com base nas SLP relatadas nos estudos VISION (12,6 meses) e KEYNOTE-189 (9 meses)^{14,15}, 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 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. Os resultados apontam para uma significativa economia de recursos, estimada em - R\$ 109,3 milhões 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. 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.
5. ANS, Caderno de Informações da Saúde Suplementar - Setembro de 2022. Disponível em https://dadosabertos.ans.gov.br/FTP/PDA/Caderno_SS/2022/. 2022.
6. 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.
7. INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) - Estimativa 2023 - Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2022.
8. INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) - Estimativa 2020 - Incidência de Câncer no Brasil. 2019.
9. 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**.
10. Araujo LH, Baldotto C, Castro G, et al. Lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol* 2018; **44**(1): 55-64.
11. 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.
12. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med* 2011; **32**(4): 669-92.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.



19. 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.
20. Yang M, Vioix H, Hook ES, et al. Health Utility Analysis of Tepotinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping. *Value Health* 2023; **26**(8): 1155-63.



Apêndice 1

Figura apêndice 1 – Ajustamento de distribuições paramétricas aos dados de tempo em tratamento (TeT) para pacientes sem tratamento prévio relatados no estudo VISION (Coortes A+C - 01 Nov 2022 (v3-15) (Tissue), distribuição gama selecionada para o caso-base)

