

# TAGRISSO™ (osimertinibe) no tratamento de 1ª linha do CPNPC localmente avançado ou metastático, EGFR+

---

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Dossiê para solicitação de incorporação de tecnologia no rol ANS  
ABRIL 2018

O INSTITUTO LADO A LADO PELA VIDA TRABALHA A CAUSA “A NOVA CARA DO CÂNCER – CÂNCER DE PULMÃO” DESDE 2015. EM FUNÇÃO DOS MUITOS PACIENTES QUE CHEGAM AO SERVIÇO DE SAÚDE COM A DOENÇA JÁ EM ESTÁGIO AVANÇADO, SOLICITAMOS À EMPRESA ASTRAZENECA ALGUMAS INFORMAÇÕES SOBRE UMA NOVA TECNOLOGIA, DESENVOLVIDA POR ELES, PARA TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO, DE FORMA QUE PUDÉSSEMOS SUBMETTER ESTE CONTEÚDO À ANS PARA AVALIAÇÃO, E POSTERIOR INCLUSÃO NO ROL COMO MAIS UMA OPÇÃO PARA ATENDER E TRATAR ESTES PACIENTES.

AS INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS DO PRODUTO FORAM SOLICITADAS À EMPRESA.

**Erro! Indicador não definido.**

SUMÁRIO EXECUTIVO .....	8
1. AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	9
1.1. Objetivo.....	10
1.2. População-alvo .....	10
1.3. Horizonte de tempo .....	10
1.4. Perspectiva .....	10
1.5. Comparadores .....	10
1.6. Desconto.....	10
1.7. Desfecho.....	11
1.8. Modelo econômico .....	11
1.9. Dados de eficácia.....	12
1.10. Padrão de uso de recursos .....	15
1.10.1. Custo dos tratamentos ativos .....	15
1.10.2. Custo de acompanhamento e eventos .....	16
1.11. Resultados .....	17
1.12. Análise de sensibilidade .....	18
1.12.1. Análise de sensibilidade univariada.....	18
1.12.2. Análise de sensibilidade probabilística .....	24
2. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	29
ANEXO 1. DETALHAMENTO DE CUSTO .....	30

## LISTA DE SIGLAS

AV	Anos de vida
AVLP	Anos de vida livre de progressão
CBHPM	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
CPCP	Câncer de pulmão de células pequenas
CPNPC	Câncer de pulmão de células não pequenas
EAs	Evento adverso
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
ICMS	Imposto sobre circulação de mercadorias e serviços
LY	Life years
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PFLY	Progression-free life years
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SNC	Sistema nervoso central
SSS	Sistema de Saúde Suplementar
TKI	Inibidor de tirosina quinase

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tipo de progressão de acordo com a metástase SNC.....	15
Tabela 2. Custo dos tratamentos ativos.....	15
Tabela 3. Custo de acompanhamento e eventos.....	16
Tabela 4. Resultados de custo e de efetividade. ....	17
Tabela 5. Razão de custo-efetividade incremental. ....	18

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura do modelo de avaliação econômica. ....	12
Figura 2. Curvas de Sobrevida Global de osimertinibe <i>versus</i> EGFR-TKI padrão. ....	13
Figura 3. Curvas de Sobrevida Livre de Progressão de osimertinibe <i>versus</i> EGFR-TKI padrão. ....	14
Figura 4. Diagrama de tornado: PFLY (osimertinibe <i>versus</i> afatinibe). ....	19
Figura 5. Diagrama de tornado: PFLY (osimertinibe <i>versus</i> erlotinibe). ....	20
Figura 6. Diagrama de tornado: PFLY (osimertinibe <i>versus</i> gefitinibe). ....	20
Figura 7. Diagrama de tornado: LY (osimertinibe <i>versus</i> afatinibe). ....	22
Figura 8. Diagrama de tornado: LY (osimertinibe <i>versus</i> erlotinibe). ....	22
Figura 9. Diagrama de tornado: LY (osimertinibe <i>versus</i> gefitinibe). ....	23
Figura 10. Plano de custo-efetividade incremental: PFLY (osimertinibe vs. afatinibe). ....	25
Figura 11. Plano de custo-efetividade incremental: PFLY (osimertinibe vs. erlotinibe). ....	25
Figura 12. Plano de custo-efetividade incremental: PFLY (osimertinibe vs. gefitinibe). ....	26
Figura 13. Plano de custo-efetividade incremental: LY (osimertinibe vs. afatinibe). ....	26
Figura 14. Plano de custo-efetividade incremental: LY (osimertinibe vs. erlotinibe). ....	27
Figura 15. Plano de custo-efetividade incremental: LY (osimertinibe vs. gefitinibe). ....	27

## **EQUAÇÕES**

Equação 1. Razão de custo-efetividade incremental. ....	11
---	----

## SUMÁRIO EXECUTIVO

### Sumário Executivo

**Título/pergunta:** TAGRISSO® (osimertinibe) é custo-efetivo como tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) em *EGFR*, quando comparado ao erlotinibe, gefitinibe ou afatinibe?

**População-alvo:** Pacientes em primeira linha de tratamento para câncer de pulmão de células não-pequenas localmente avançado ou metastático, que apresentam mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) em *EGFR*.

**Tecnologia:** TAGRISSO™ (osimertinibe).

**Comparadores:** EGFR-TKIs de primeira ou segunda geração (gefitinibe, erlotinibe ou afatinibe).

**Perspectiva da análise:** Sistema de Saúde Suplementar (SSS).

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

**Breve justificativa para a recomendação:** TAGRISSO™ (osimertinibe) é um EGFR-TKI de terceira geração, irreversível, seletivo para os receptores mutados e com boa penetração no SNC, indicado como tratamento de primeira linha para pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivos para mutação em *EGFR*. De acordo com as evidências científicas avaliadas, o uso de osimertinibe foi associado ao aumento da SLP na população geral e em pacientes com metástase no SNC, além de apresentar um perfil de segurança consistente e favorável em relação aos EGFR-TKIs de primeira ou segunda geração.

**Síntese de informações econômicas:** Os resultados da análise de custo-efetividade indicam que o osimertinibe demonstra aumento significativo nos desfechos anos de vida (LY) e anos de vida livre de progressão (PFLY), porém com um custo superior ao afatinibe, erlotinibe ou gefitinibe, apresentando uma RCEI variando de R\$ 512,69 a R\$ 543,58 mil, para o LY, e uma RCEI variando de R\$ 524,04 a R\$ 555,61 mil para o desfecho PFLY. Os resultados foram avaliados em análise de sensibilidade probabilística, onde 100% das iterações apresentaram LY e PFLY favorável ao osimertinibe, sugerindo robustez na análise.



## 1. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O câncer de pulmão é um importante problema de saúde, uma vez que é o tipo de tumor mais frequente em todo o mundo e o principal responsável pelos óbitos causados pela doença. (1) Uma estimativa mundial mostrou uma incidência de 1,8 milhão de casos novos de câncer de pulmão, representando 12,9% de todos os novos casos de câncer, e 1,6 milhão de óbitos (19,4%) para o ano de 2012. (2) No Brasil, será o segundo tumor mais frequente entre homens e o quarto mais frequente entre mulheres, segundo estimativas para o biênio 2018-2019. (2)

O câncer de pulmão pode ser classificado em dois subtipos distintos: câncer de pulmão de células pequenas (CPCP) e câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC). (3,4) Estudos da última década demonstram uma maior frequência do subtipo CPNPC no Brasil. (5,6) A doença é geralmente detectada em estágios avançados, uma vez que se apresenta oligossintomática nos estágios iniciais, e possui uma evolução via de regra agressiva. A sobrevida em cinco anos para pacientes com câncer de pulmão é baixa na maioria das populações do mundo, com média entre 10% e 15%. (2)

Os sítios mais comuns de metástase são pleura, pericárdio, cérebro e osso. (7) No entanto, acredita-se que pacientes com mutação de sensibilização ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou rearranjo gênico de ALK apresentem maior incidência de metástase cerebral que os não portadores de mutação. (8) A prevalência de metástases no sistema nervoso central (SNC) para pacientes com mutação em *EGFR* ao diagnóstico é de aproximadamente 25%, chegando a cerca de 40% dois anos após o diagnóstico. (9)

O EGFR é uma glicoproteína transmembrana codificada por um gene localizado no cromossomo 7. Esta glicoproteína é composta estruturalmente por um domínio extracelular, um domínio transmembrana hidrofóbico e um domínio intracelular com atividade intrínseca de tirosina quinase. (10) A desregulação na sinalização do EGFR, cuja a função fisiológica é regular a proliferação celular, está associada ao desenvolvimento de distintos tipos de câncer, incluindo o CPNPC. (11)

TAGRISSO™ (osimertinibe) é um EGFR-TKI de terceira geração, irreversível e seletivo para os receptores mutados, indicado no tratamento de pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático. O medicamento é indicado no tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) dos EGFRs e no tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivo para mutação *EGFR* T790M, cuja doença progrediu quando em uso de, ou após a terapia com inibidores da tirosina quinase dos EGFRs. (12)

### **1.1. Objetivo**

O objetivo desta análise foi avaliar a relação de custo-efetividade de osimertinibe (TAGRISSO™) no tratamento de primeira linha de CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação EGFR positivo), sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde (SSS).

### **1.2. População-alvo**

A população alvo foi de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático e mutação EGFR positiva, sem tratamento prévio.

### **1.3. Horizonte de tempo**

Foi considerado um horizonte temporal *lifetime* (até 15 anos), considerado suficientemente longo para avaliação da relação de custo e efetividade dos tratamentos avaliados.

### **1.4. Perspectiva**

A perspectiva adotada foi a do SSS, na qual foram considerados os custos médicos diretos, incluindo o custo de tratamento com as terapias selecionadas, consultas, exames e procedimentos.

### **1.5. Comparadores**

A intervenção adotada foi osimertinibe (TAGRISSO™) tendo como comparadores a monoterapia com afatinibe, erlotinibe e gefitinibe, tratamentos recomendados no caso de presença de mutação associada ao gene EGFR, o que geralmente denota fator preditivo de resposta aos inibidores de tirosina quinase específicos (EGFR-TKIs). (3,13)

### **1.6. Desconto**

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (14)

## 1.7. Desfecho

A análise contou com dois desfechos de saúde, sendo eles o de “anos de vida salvos” (AV, sigla em inglês LY) e “anos de vida livre de progressão” (AVLP, sigla em inglês PFLY). Foram considerados como desfechos econômicos os custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como os custos de tratamento com as terapias selecionadas, consultas exames e procedimentos.

Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas diretrizes para elaboração de avaliações econômicas em saúde publicadas pelo Ministério da Saúde. (14)

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

### Equação 1. Razão de custo-efetividade incremental.

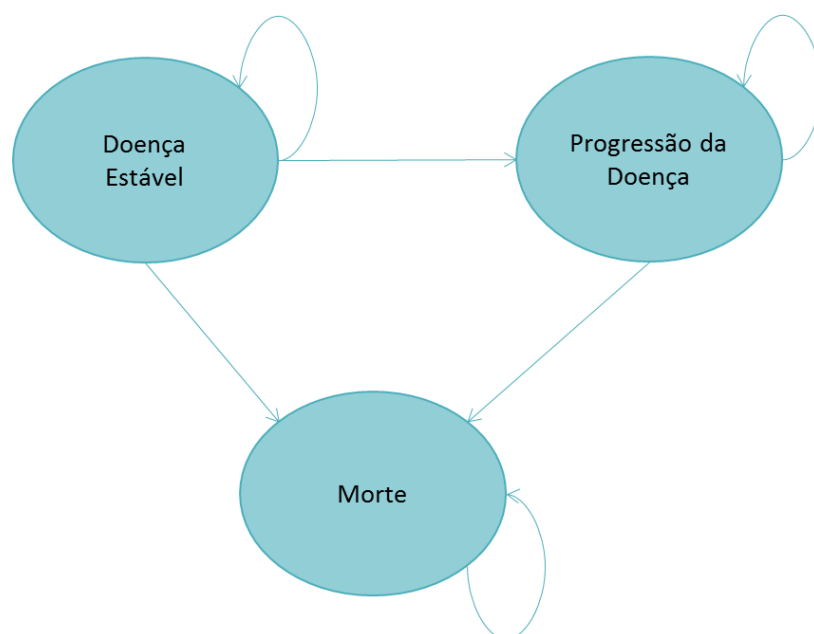
$$RCEI = \frac{CUSTO_{Osimertinibe} - CUSTO_{comparador}}{Efetividade_{Osimertinibe} - Efetividade_{comparador}}$$

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; Custo: Custos (em Reais); Efetividade (em PFLY e LY)

## 1.8. Modelo econômico

O tipo de análise selecionada foi a análise de custo-efetividade, uma vez que o modelo tem o objetivo de comparar os custos médicos diretos e os desfechos de saúde envolvidos no tratamento de primeira linha de pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático e mutação EGFR positiva, submetidos ao tratamento com osimertinibe (TAGRISSO™) comparado monoterapia com afatinibe, erlotinibe e gefitinibe.

Um modelo analítico de decisão (modelo de Markov) foi desenvolvido com o objetivo de reproduzir o ciclo de vida de pacientes acometidos por CPNPC localmente avançado ou metastático e mutação EGFR positiva em primeira linha de tratamento até a sua morte, considerando ciclos de 4 meses. O modelo é composto de três estados de saúde mutuamente excludentes: doença estável, progressão da doença e morte (Figura 1).



**Figura 1. Estrutura do modelo de avaliação econômica.**

Os pacientes iniciam no modelo em doença estável, divididos entre pacientes com e sem metástase SNC no *baseline*, podendo evoluir para os estados de saúde pré-definidos de maneira unidirecional, isto é, não é permitido o retorno ao estado de saúde prévio. O estado de progressão da doença, indica a falha da terapia de primeira linha.

Os pacientes que progrediram foram divididos entre progressões relacionadas ao SNC e progressões relacionadas a outras causas, assumindo uma conduta de custeio diferente para cada uma delas.

As ocorrências dos eventos adversos (EAs) não foram consideradas no modelo, dada a semelhança entre o perfil de segurança do osimertinibe e os EGFR-TKI padrões, apresentada no estudo FLAURA. (15)

### **1.9. Dados de eficácia**

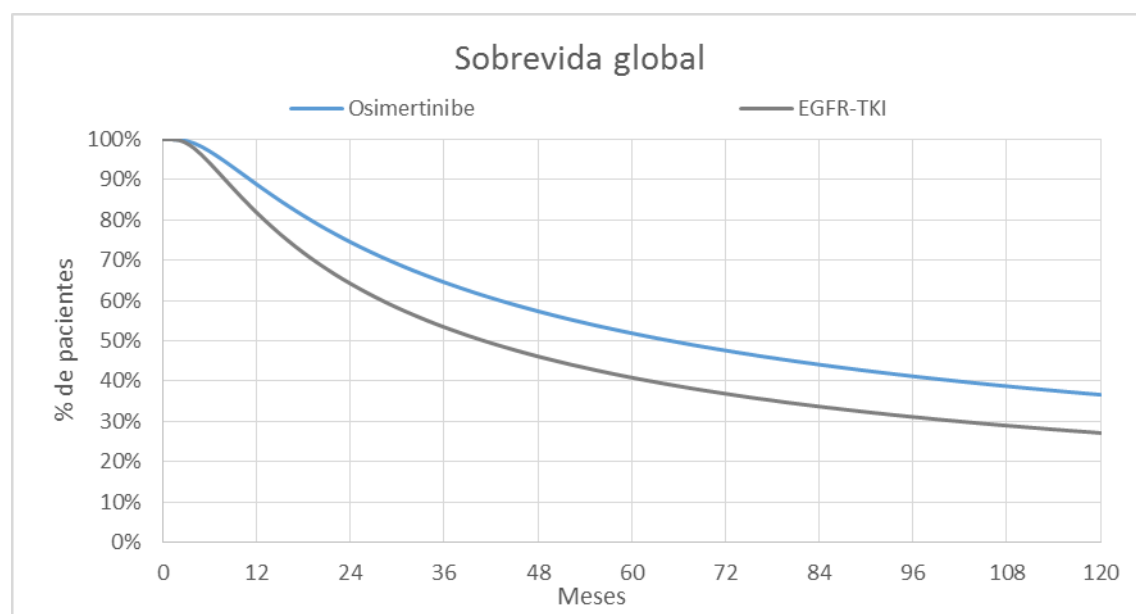
Os dados que controlam a transição entre estados de saúde do modelo foram obtidos a partir das curvas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) do estudo FLAURA. (15) O estudo apresentou curvas de SG e SLP exclusivas para o osimertinibe e também para os EGFR-TKI padrões, composto pelos tratamentos em monoterapia de erlotinibe e de gefitinibe.

A SG apresenta os resultados agrupados de cada braço do estudo, porém, não há segmentação da curva de acordo com a presença ou não da metástase SNC no *baseline*. Assumiu-se como premissa que os grupos, com e sem metástase no *baseline*, apresentam a mesma sobrevida global. Ao contrário da SG, as curvas de SLP foram segmentadas de acordo com o *baseline*.

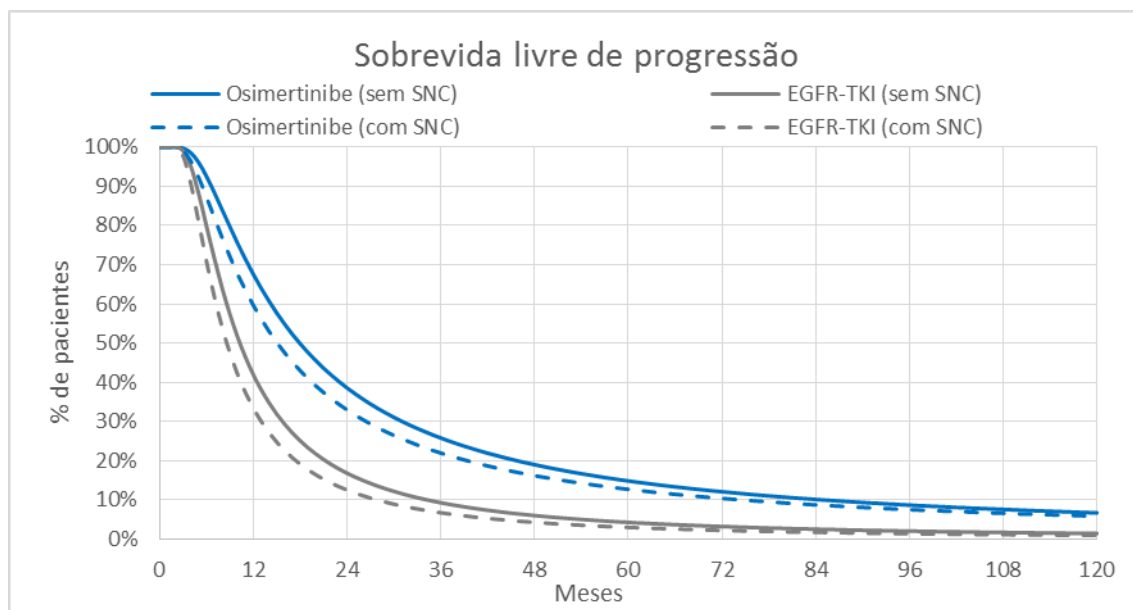
Para o erlotinibe e o gefitinibe, o estudo não segmentou as curvas por tratamento, sendo agrupados no estudo como EGFR-TKI padrões. Desta forma, assumiu-se os dados do braço EGFR-TKI para alimentar as comparações com erlotinibe e gefitinibe, não havendo diferença de eficácia entre eles, diferenciando-se apenas no custo de medicamentos. (15)

Considerou-se que o afatinibe apresentaria o mesmo resultado de eficácia do estudo FLAURA, assumindo os dados do braço EGFR-TKI, composto de erlotinibe e gefitinibe. Apesar do afatinibe não ter sido considerado como uma opção de tratamento no estudo, uma vez que não era aprovado na época da condução do estudo, assumiu-se que o mesmo apresenta eficácia semelhante ao erlotinibe e gefitinibe. (15)

Para a extrapolação das curvas de SG e SLP (Figura 3) em um horizonte de tempo superior ao do estudo, as mesmas foram parametrizadas por meio de uma distribuição de Weibull e estão apresentadas na Figura 2 e Figura 3, respectivamente.



**Figura 2. Curvas de Sobrevida Global de osimertinibe versus EGFR-TKI padrão.**



**Figura 3. Curvas de Sobrevida Livre de Progressão de osimertinibe *versus* EGFR-TKI padrão.**

Assim como as curvas de SLP, a divisão entre as progressões relacionadas ao SNC ou a outras causas, separadas pela presença ou ausência da metástase SNC no baseline, também foram extraídas do estudo FLAURA e estão apresentadas Tabela 1. (15)

Dos pacientes que iniciam no modelo com metástase cerebral, 40% dos tratados com osimertinibe apresentam progressão nesta metástase contra 55,10% dos tratados com EGFR-TKI. Já aqueles que não apresentam a metástase SNC no início do modelo, apenas 7% desenvolvem esta metástase ao tratar com osimertinibe contra 10,49% com o tratamento com EGFR-TKI.

Adicionalmente, calculou-se o percentual de pacientes que iniciam no modelo com a metástase SNC, dada pela média de pacientes em ambos os braços do estudo, osimertinibe e EGFR-TKI, de 20,86%.

**Tabela 1. Tipo de progressão de acordo com a metástase SNC.**

Metástase SNC no baseline	Osimertinibe	EGFR-TKI
<b>Presença de metástase SNC no baseline</b>		
Progressão SNC	40,00%	55,10%
Outras progressões	60,00%	44,90%
<b>Ausência de metástase SNC no baseline</b>		
Progressão SNC	7,00%	10,49%
Outras progressões	93,00%	89,51%

SNC: Sistema nervoso central; EGFR-TKI: *Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor*.

## 1.10. Padrão de uso de recursos

### 1.10.1. Custo dos tratamentos ativos

Sob a perspectiva do SSS, o preço do osimertinibe (TAGRISSO™), afatinibe e do gefitinibe foi obtido pela lista oficial publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando o preço fábrica com 18% de ICMS (PF 18%), com atualização de junho de 2018. Para o erlotinibe, uma vez que o medicamento apresenta isenção de ICMS, considerou-se o PF 0%. (16)

A Tabela 2 apresenta os custos da apresentação e unitário dos comparadores avaliados na análise.

**Tabela 2. Custo dos tratamentos ativos.**

Medicamento	Apresentação	Custo unitário	CMED junho/2018
Osimertinibe 80 mg (x30 comp.)	R\$ 29.378,68	R\$ 979,29	PF 18%
Afatinibe 40 mg (x28 comp.)	R\$ 4.509,22	R\$ 161,04	PF 18%
Erlotinibe 150 mg (x 30 comp.)	R\$ 7.111,09	R\$ 237,04	PF 0%
Gefitinibe 250 mg (x 30 comp.)	R\$ 4.198,00	R\$ 139,93	PF 18%

O regime posológico para osimertinibe e afatinibe, baseou-se na bula do medicamento. Para erlotinibe e gefitinibe, as posologias basearam-se no Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) em Oncologia dos medicamentos. As posologias indicadas na bula e no PCDT foram as mesmas adotadas no estudo FLAURA para erlotinibe e gefitinibe, conforme demonstrado a seguir: (12,13,15)

- Osimertinibe: 80 mg uma vez ao dia;
- Afatinibe: 40 mg uma vez ao dia
- Erlotinibe: 150 mg uma vez ao dia;
- Gefitinibe: 250 mg uma vez ao dia.

### 1.10.2. Custo de acompanhamento e eventos

Os custos de acompanhamento e eventos utilizados no modelo, foram estimados de acordo com a opinião de especialistas e custeados através da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 5ª edição. (17) Dependendo do estado de saúde empregado na avaliação, a frequência de utilização de cada recurso se altera, sabendo disso, optou-se por apresentar o custo total por cada estado de saúde, sendo o detalhamento de cada recurso apresentado no Anexo 1.

A Tabela 3 apresenta o custo dos recursos utilizados para o acompanhamento do paciente em cada estado de saúde do modelo. Sendo o custo mensal recorrente enquanto o paciente permanecer no estado de saúde correspondente e o custo de evento incidindo apenas quando há a migração aquele determinado estado de saúde.

**Tabela 3. Custo de acompanhamento e eventos.**

<b>Estado de saúde</b>	<b>Evento</b>	<b>Mensal</b>
<b>Livre de progressão</b>	-	R\$ 1.682,97
<b>Progressão não-SNC</b>	R\$ 18.216,53	R\$ 7.102,57
<b>Progressão SNC</b>	R\$ 28.329,47	R\$ 7.217,41
<b>Morte</b>	R\$ 19.121,80	-

SNC: Sistema nervoso central.



### 1.11. Resultados

Os dados de custo e efetividade da comparação entre osimertinibe (TAGRISSO™) *versus* afatinibe, erlotinibe, e gefitinibe, para o horizonte de tempo de *lifetime*, considerando o desconto de 5% nos custos e desfechos, estão demonstrados na Tabela 4 e os resultados incrementais representados pela RCEI na Tabela 5.

**Tabela 4. Resultados de custo e de efetividade.**

Desfechos	Osimertinibe	Afatinibe	Erlotinibe	Gefitinibe
<b>CUSTOS</b>	<b>R\$ 1.160.249,37</b>	<b>R\$ 401.234,35</b>	<b>R\$ 437.037,06</b>	<b>R\$ 393.470,74</b>
<b>Tratamento inicial</b>	R\$ 820.773,30	R\$ 70.546,21	R\$ 106.348,92	R\$ 62.782,61
<b>Livre de progressão</b>				
Acompanhamento	R\$ 47.018,22	R\$ 25.169,36	R\$ 25.169,36	R\$ 25.169,36
<b>Progressão da doença</b>				
Progressão SNC				
<i>Evento</i>	R\$ 1.540,63	R\$ 2.738,28	R\$ 2.738,28	R\$ 2.738,28
<i>Acompanhamento</i>	R\$ 39.841,03	R\$ 58.173,67	R\$ 58.173,67	R\$ 58.173,67
<b>Outras progressões</b>				
<i>Evento</i>	R\$ 5.843,78	R\$ 6.766,70	R\$ 6.766,70	R\$ 6.766,70
<i>Acompanhamento</i>	R\$ 234.198,48	R\$ 225.120,65	R\$ 225.120,65	R\$ 225.120,65
<b>Morte</b>				
Evento	R\$ 11.033,93	R\$ 12.719,48	R\$ 12.719,48	R\$ 12.719,48
<b>EFICÁCIA</b>				
<b>LY</b>	<b>7,3761</b>	<b>5,9655</b>	<b>5,9655</b>	<b>5,9655</b>
<b>PFLY</b>	<b>2,7540</b>	<b>1,3740</b>	<b>1,3740</b>	<b>1,3740</b>

PFLY: anos de vida livre de progressão; LY: anos de vida salvos; RCEI: Razão de custo efetividade incremental.

Tabela 5. Razão de custo-efetividade incremental.

<b>Incremental</b>	<b>Osimertinibe</b>	<b>Afatinibe</b>	<b>Erlotinibe</b>	<b>Gefitinibe</b>
Custo	-	R\$ 759.015,03	R\$ 723.212,32	R\$ 766.778,63
LY	-	1,4106	1,4106	1,4106
PFLY	-	1,3801	1,3801	1,3801
<b>RCEI (LY)</b>	-	<b>R\$ 538.076,32</b>	<b>R\$ 512.695,28</b>	<b>R\$ 543.580,05</b>
<b>RCEI (PFLY)</b>	-	<b>R\$ 549.983,63</b>	<b>R\$ 524.040,92</b>	<b>R\$ 555.609,15</b>

PFLY: anos de vida livre de progressão; LY: anos de vida salvos; RCEI: Razão de custo efetividade incremental.

O tratamento com osimertinibe (TAGRISSO™) foi capaz de promover um ganho em efetividade em ambos os desfechos da análise em relação aos comparadores, de 1,41 e 1,38, LY e PFLY respectivamente. Porém apresentou um maior custo em comparação aos mesmos, um incremento de R\$ 723,21 mil à R\$ 766,78 mil, resultando em RCEI de R\$ 512,69 mil à R\$ 543,58 mil por LY e RCEI de R\$ 524,04 mil à R\$ 555,61 mil por PFLY.

## 1.12. Análise de sensibilidade

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza.

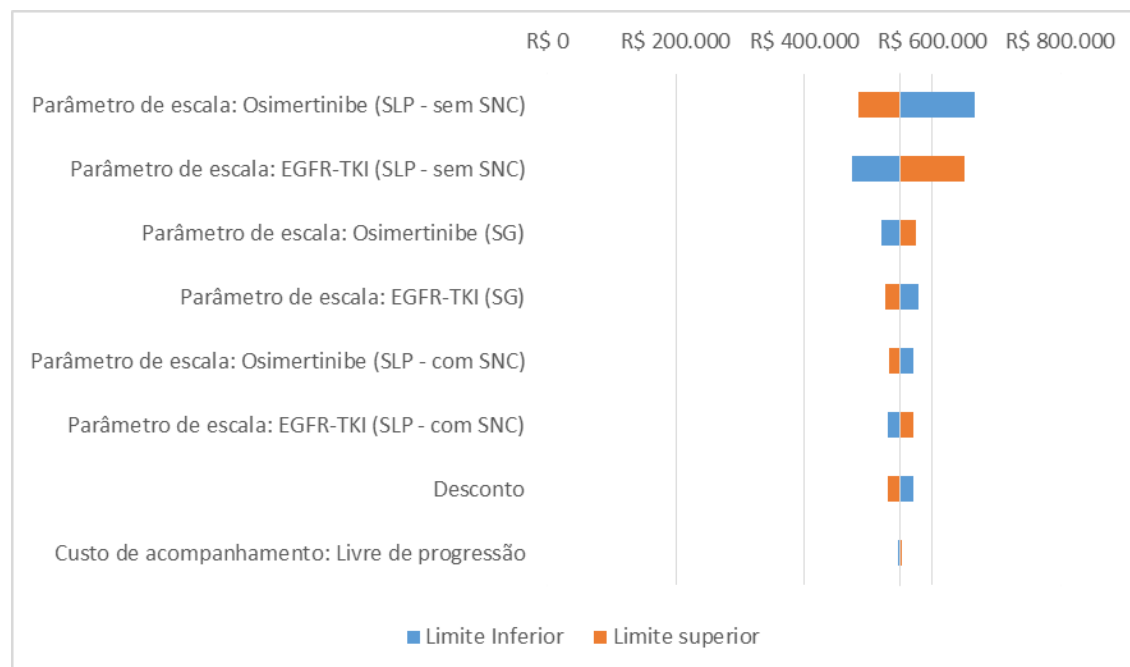
### 1.12.1. Análise de sensibilidade univariada

As análises de sensibilidade univariadas consideram variações de um único parâmetro por vez, mantendo os demais parâmetros constantes. Neste caso, os parâmetros considerados críticos foram variados a partir do seu valor no cenário base para os valores limite e os resultados obtidos foram documentados para avaliar a robustez dos resultados encontrados no cenário base da análise. Considerando a variação dos parâmetros da análise, foi avaliado o impacto sobre os desfechos LY e PFLY, considerando todas as comparações da análise.

Todos os parâmetros, com exceção da taxa de desconto variada de 0% a 10%, foram variados em 20% para mais ou para menos. Os resultados da análise de sensibilidade univariada estão apresentados a seguir:

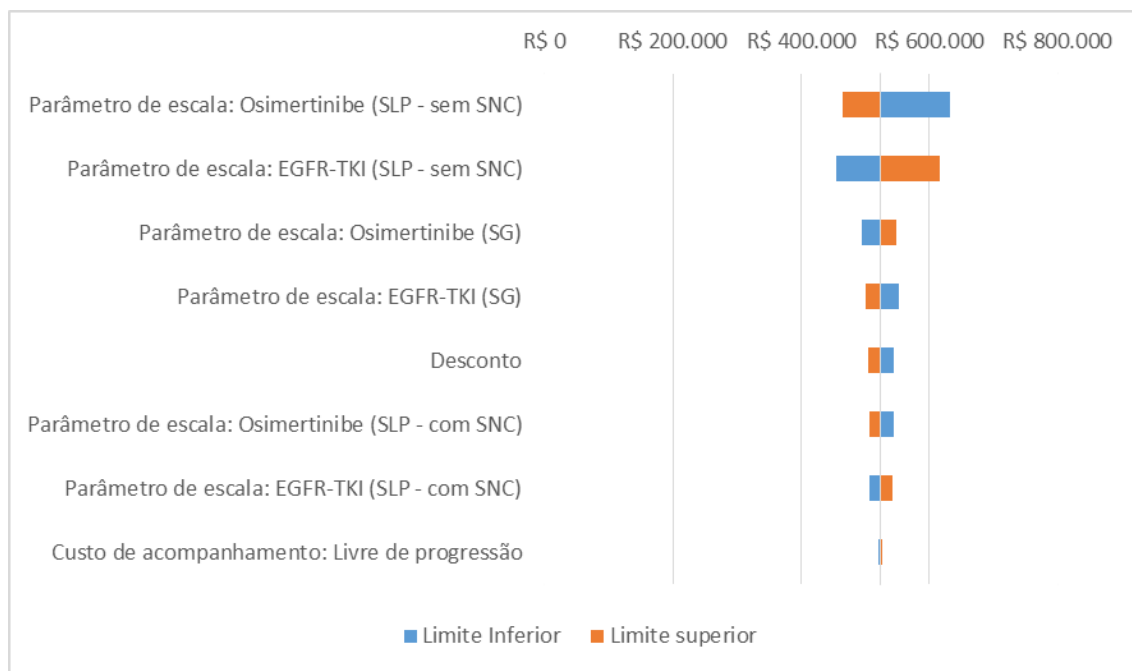
### **Desfecho: Anos de vida livre de progressão (PFLY)**

A análise de sensibilidade univariada para a comparação de osimertinibe com afatinibe, erlotinibe e gefitinibe estão apresentadas na Figura 4, Figura 5 e Figura 6, respectivamente.



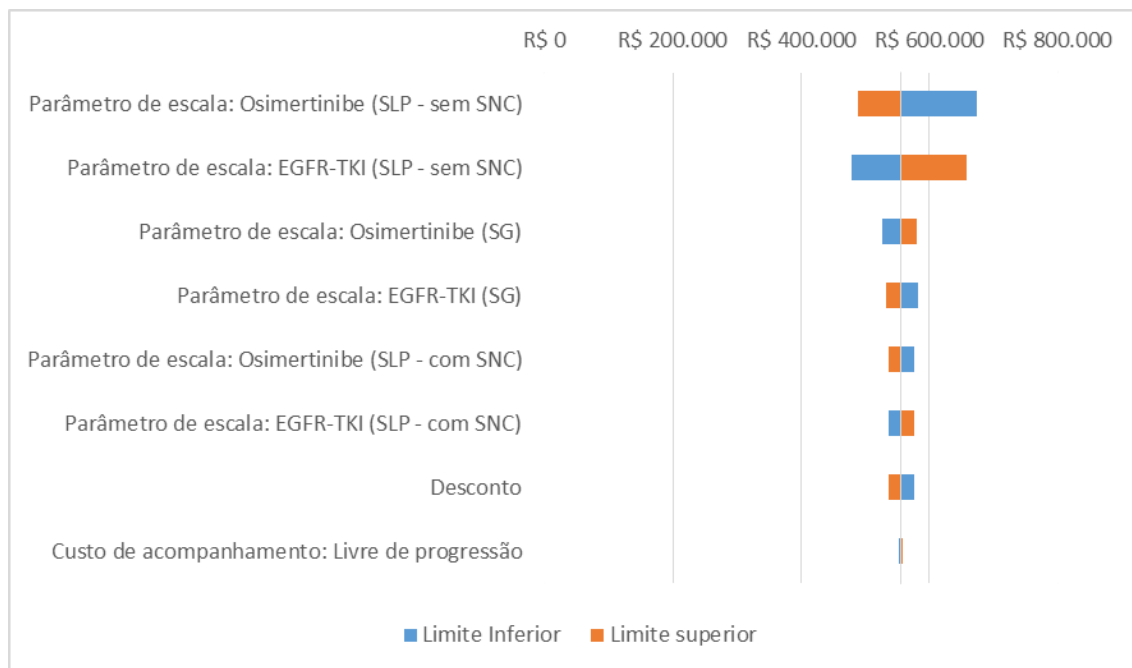
SLP: Sobrevida livre de progressão; SNC: Sistema nervoso central; SG: Sobrevida global; EGFR-TKI: *Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor*.

**Figura 4. Diagrama de tornado: PFLY (osimertinibe versus afatinibe).**



SLP: Sobrevida livre de progressão; SNC: Sistema nervoso central; SG: Sobrevida global; EGFR-TKI: *Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor*.

**Figura 5. Diagrama de tornado: PFLY (osimertinibe versus erlotinibe).**



SLP: Sobrevida livre de progressão; SNC: Sistema nervoso central; SG: Sobrevida global; EGFR-TKI: *Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor*.

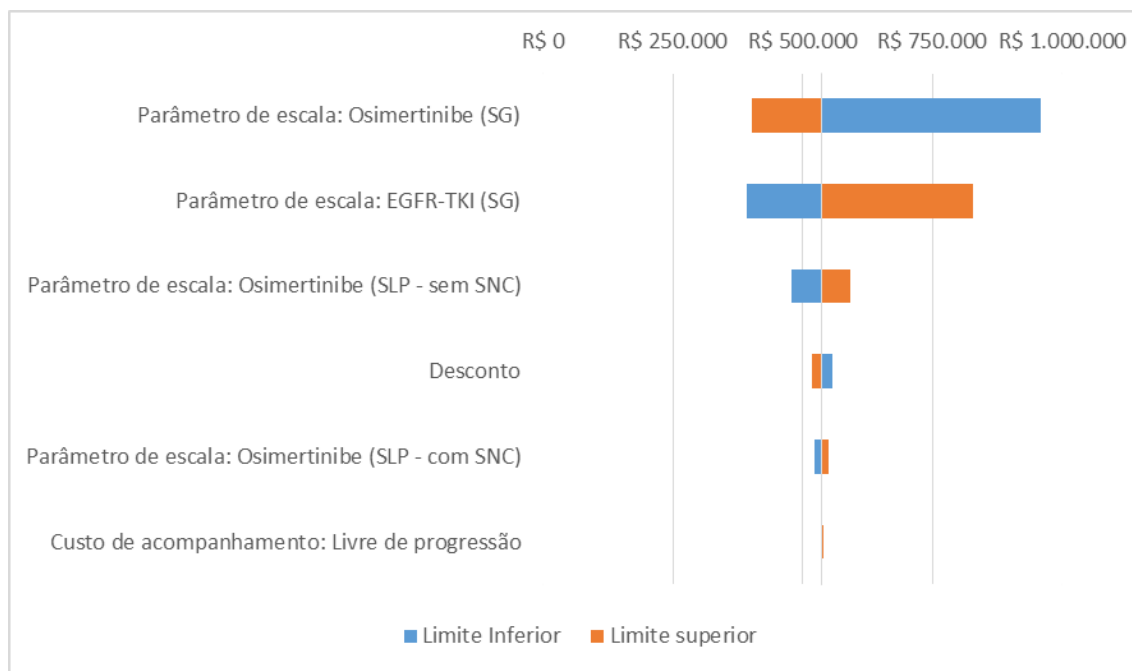
**Figura 6. Diagrama de tornado: PFLY (osimertinibe versus gefitinibe).**

O comportamento dos resultados em função das variáveis do modelo em todas as comparações é semelhante, uma vez que as comparações foram alimentadas com o dado clínico do braço EGFR-TKI do estudo FLAURA. Sendo os parâmetros de maior impacto no resultado:

- **Parâmetro de escala: Osimertinibe (SLP – sem SNC):** O parâmetro de escala para a curva de SLP em pacientes sem a metástase SNC no baseline tratados com osimertinibe e o RCEI relacionam-se de forma inversa, ou seja, o aumento deste parâmetro resulta em uma diminuição do RCEI e a diminuição do mesmo resulta em um aumento do RCEI;
- **Parâmetro de escala: EGFR-TKI (SLP – sem SNC):** O parâmetro de escala para a curva de SLP em pacientes sem a metástase SNC no baseline tratados com EGFR-TKI e o RCEI estão diretamente relacionados, ou seja, aumentar este parâmetro resulta em um aumento na razão de custo efetividade incremental e, ao diminuí-lo, a RCEI também diminui;
- **Parâmetro de escala: Osimertinibe (SG):** O parâmetro de escala para a curva de SG em pacientes tratados com osimertinibe e o RCEI estão diretamente relacionados, ou seja, aumentar este parâmetro resulta em um aumento na razão de custo efetividade incremental e, ao diminuí-lo, a RCEI também diminui;
- **Parâmetro de escala: EGFR-TKI (SG):** O parâmetro de escala para a curva de SG em pacientes tratados com EGFR-TKI e o RCEI relacionam-se de forma inversa, ou seja, o aumento deste parâmetro resulta em uma diminuição do RCEI e a diminuição do mesmo resulta em um aumento do RCEI.

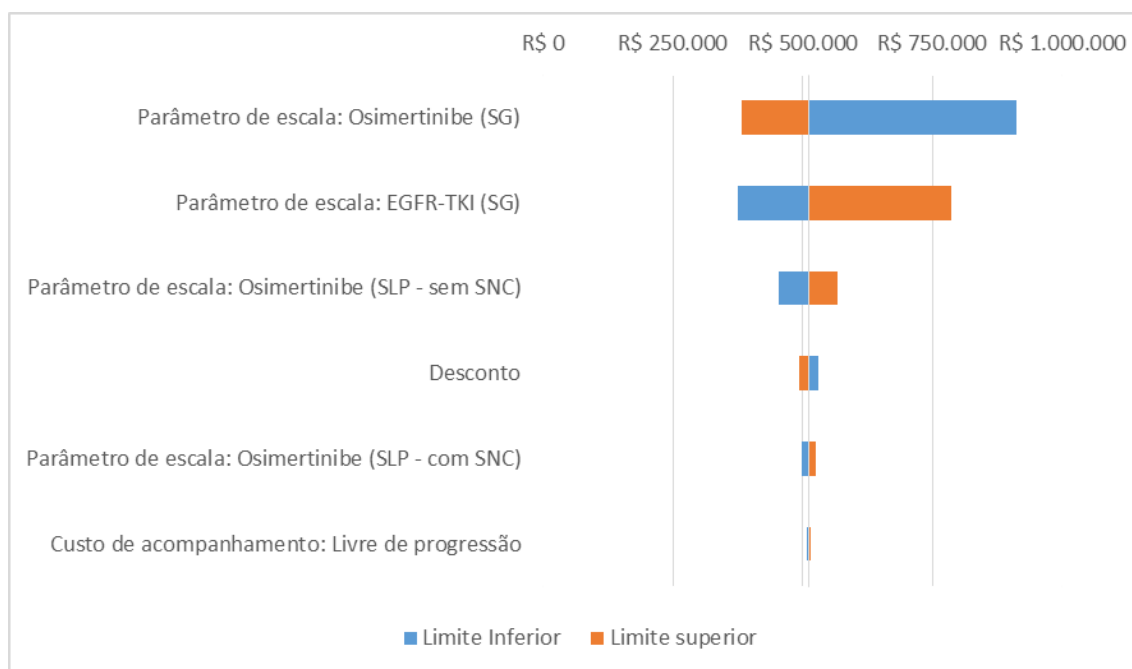
### **Desfecho: Anos de vida (LY)**

A análise de sensibilidade univariada para a comparação de osimertinibe com afatinibe, erlotinibe e gefitinibe estão apresentadas na Figura 7, Figura 8 e Figura 9, respectivamente.



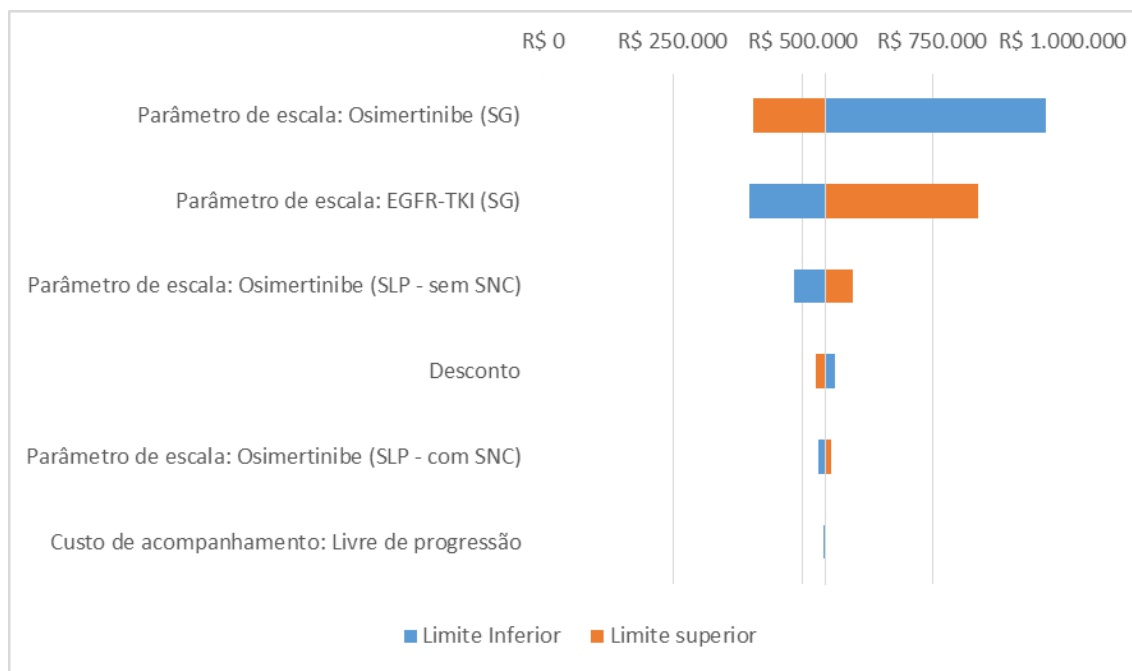
SLP: Sobrevida livre de progressão; SNC: Sistema nervoso central; SG: Sobrevida global; EGFR-TKI: *Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor*.

**Figura 7. Diagrama de tornado: LY (osimertinibe versus afatinibe).**



SLP: Sobrevida livre de progressão; SNC: Sistema nervoso central; SG: Sobrevida global; EGFR-TKI: *Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor*.

**Figura 8. Diagrama de tornado: LY (osimertinibe versus erlotinibe).**



SLP: Sobrevida livre de progressão; SNC: Sistema nervoso central; SG: Sobrevida global; EGFR-TKI: *Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor*.

**Figura 9. Diagrama de tornado: LY (osimertinibe versus gefitinibe).**

Assim como no desfecho de PFLY, o comportamento dos resultados em função das variáveis do modelo em todas as comparações são semelhantes, sendo os parâmetros de maior impacto no resultado:

- **Parâmetro de escala: Osimertinibe (SG):** O parâmetro de escala para a curva de SG em pacientes tratados com osimertinibe e o RCEI relacionam-se de forma inversa, ou seja, o aumento deste parâmetro resulta em uma diminuição do RCEI e a diminuição do mesmo resulta em um aumento do RCEI;
- **Parâmetro de escala: EGFR-TKI (SG):** O parâmetro de escala para a curva de SG em pacientes tratados com EGFR-TKI e o RCEI estão diretamente relacionados, ou seja, aumentar este parâmetro resulta em um aumento na razão de custo efetividade incremental e, ao diminuí-lo, a RCEI também diminui;
- **Parâmetro de escala: Osimertinibe (SLP – sem SNC):** O parâmetro de escala para a curva de SLP em pacientes sem a metástase SNC no baseline tratados com osimertinibe e o RCEI estão diretamente relacionados, ou seja, aumentar este parâmetro resulta em um aumento na razão de custo efetividade incremental e, ao diminuí-lo, a RCEI também diminui.

### 1.12.2. Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística representa um elemento importante na avaliação de um modelo econômico. É usada como forma de se representar as variações entre pacientes encontradas na prática clínica. Neste tipo de análise os diversos parâmetros do modelo são variados simultaneamente. A cada nova iteração, uma coorte simulada de pacientes é criada, cada qual com suas características próprias, de forma a refletir a variação entre pacientes vista na prática clínica. Cada um destes pacientes que integram a coorte simulada tem sua própria variação de custo e efetividade, gerando, assim, uma RCEI própria.

A partir destes dados é possível avaliar, através da análise de quadrantes, qual a probabilidade média do procedimento ser custo-efetivo e estar dentro de um limite de disposição a pagar, podendo, assim, ser chamado de custo-efetivo.

Todos os parâmetros da análise foram variados de acordo com a distribuição apropriada para cada item. A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1.000 iterações. Foi utilizado um limite de disposição a pagar de R\$ 94.761 por QALY, equivalente a três vezes o PIB per capita nacional, no ano de 2017. (58)

Os resultados foram avaliados e classificados em: Quadrante 1 (efetividade incremental  $> 0$  e custo incremental  $> 0$ ); Quadrante 2 (efetividade incremental  $< 0$  e custo incremental  $> 0$ ); Quadrante 3

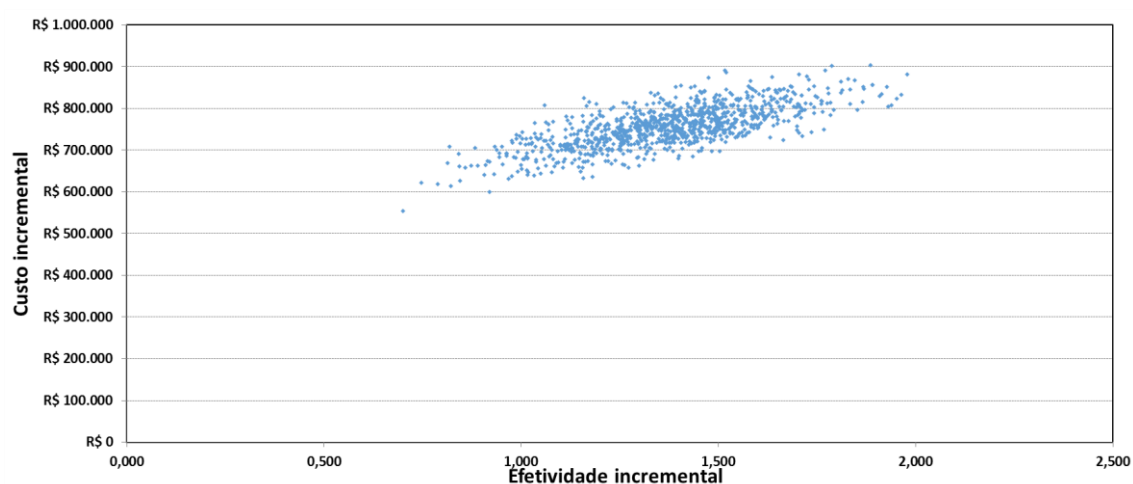


(efetividade incremental < 0 e custo incremental < 0) e Quadrante 4 (efetividade incremental > 0 e custo incremental < 0).

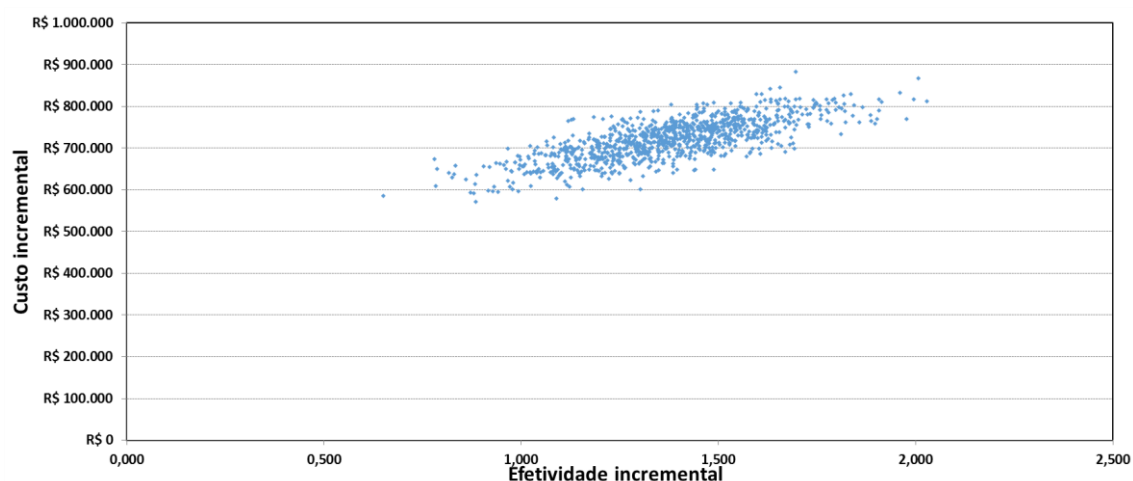
Assim como a análise de sensibilidade univariadas, os resultados foram separados por desfecho e seguem descritos a baixo:

### **Desfecho: Anos de vida livre de progressão (PFLY)**

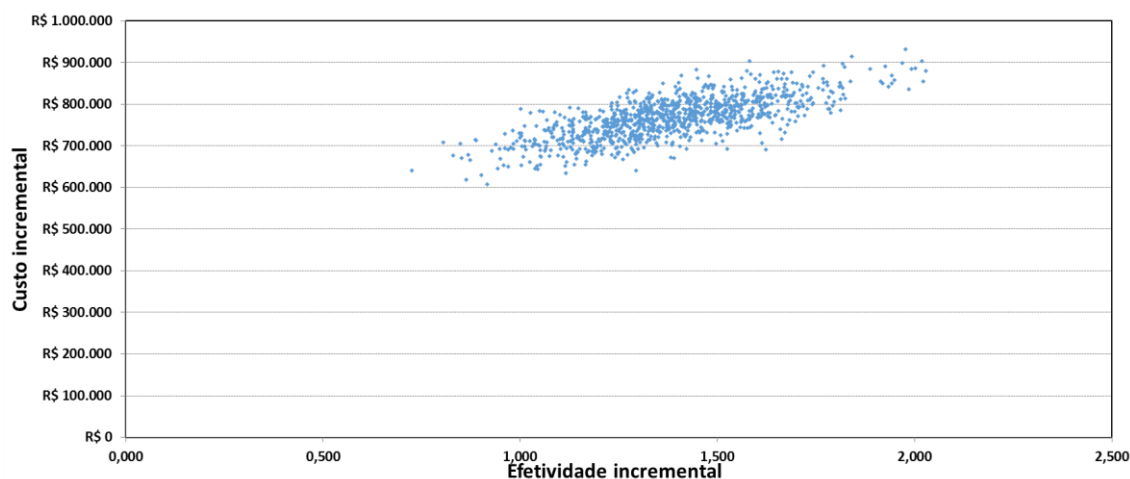
A análise de sensibilidade probabilística para a comparação de osimertinibe com erlotinibe e gefitinibe estão apresentadas na Figura 10, Figura 11 e Figura 12, respectivamente.



**Figura 10. Plano de custo-efetividade incremental: PFLY (osimertinibe vs. afatinibe).**



**Figura 11. Plano de custo-efetividade incremental: PFLY (osimertinibe vs. erlotinibe).**

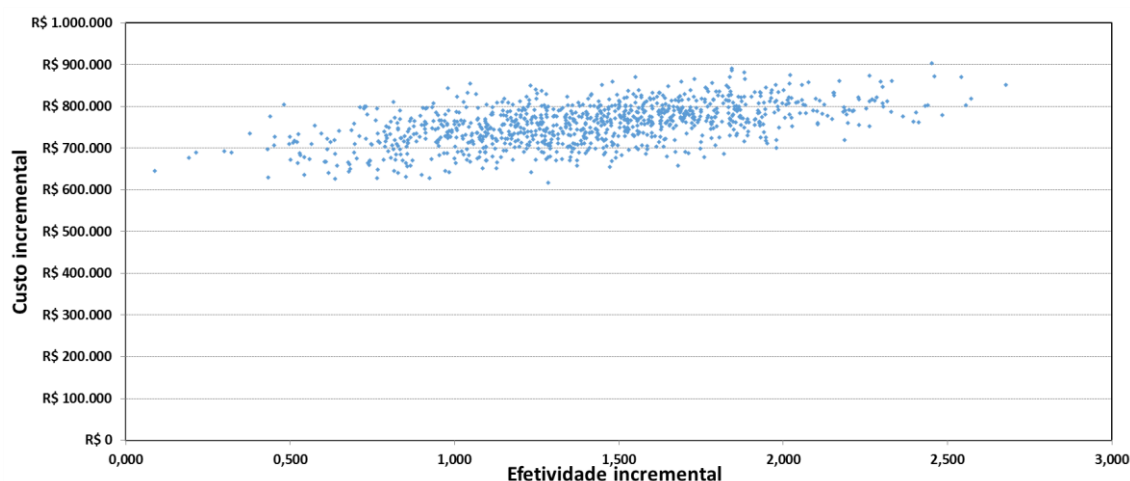


**Figura 12. Plano de custo-efetividade incremental: PFLY (osimertinibe vs. gefitinibe).**

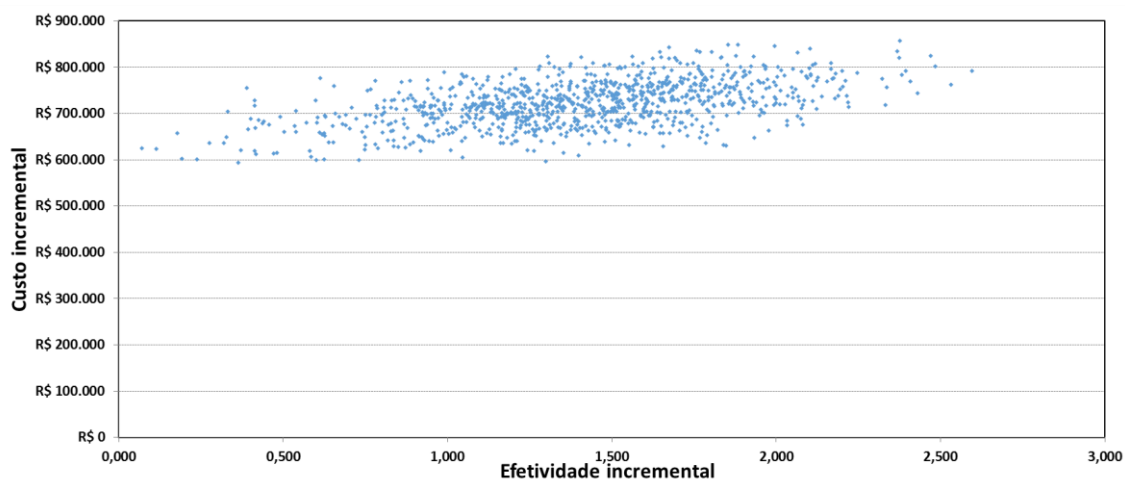
Os resultados da análise de sensibilidade probabilística mostraram que 100% dos resultados permaneceram no quadrante 1, onde o osimertinibe (TAGRISSO™) apresentou maior custo com ganho em PFLY quando comparado a afatinibe, erlotinibe e gefitinibe.

### **Desfecho: Anos de vida (LY)**

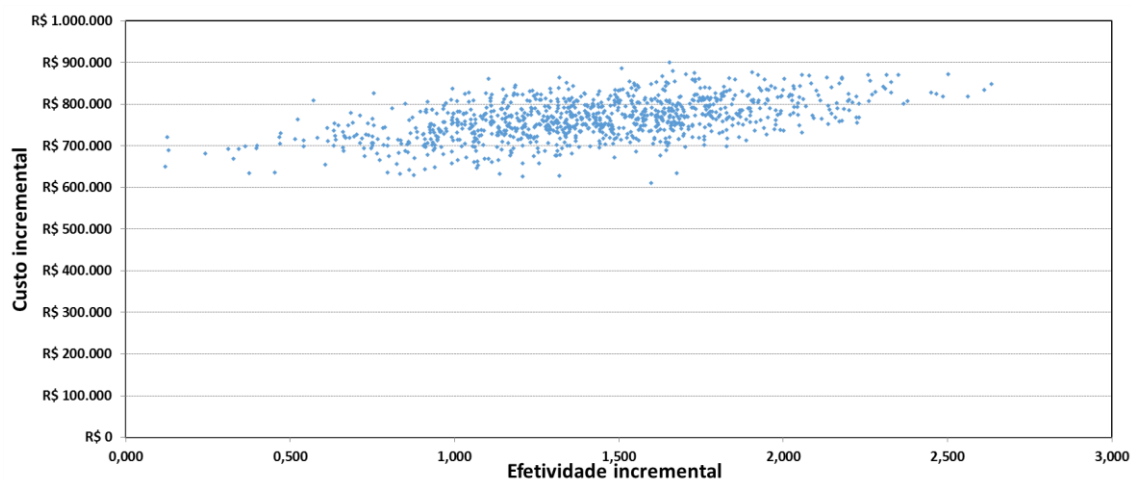
A análise de sensibilidade probabilística para a comparação de osimertinibe com afatinibe, erlotinibe e gefitinibe estão apresentadas na Figura 13, Figura 14 e Figura 15, respectivamente.



**Figura 13. Plano de custo-efetividade incremental: LY (osimertinibe vs. afatinibe).**



**Figura 14. Plano de custo-efetividade incremental: LY (osimertinibe vs. erlotinibe).**



**Figura 15. Plano de custo-efetividade incremental: LY (osimertinibe vs. gefitinibe).**

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística mostraram que 100% dos resultados permaneceram no quadrante 1, onde o osimertinibe (TAGRISSO™) apresentou maior custo com ganho em LY quando comparado a afatinibe, erlotinibe e gefitinibe.

## 2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de TAGRISSO™ (osimertinibe) no tratamento de primeira linha CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação em *EGFR* (deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 [L858R]), foi avaliado por meio de um modelo de custo-efetividade, comparado aos EGFR-TKI de primeira e segunda geração atualmente disponíveis no rol ANS (afatinibe, erlotinibe e gefitinibe).

Os resultados da análise de custo-efetividade indicam que o osimertinibe demonstra aumento significativo nos desfechos anos de vida (LY) e anos de vida livre de progressão (PFLY), porém com um custo superior ao afatinibe, erlotinibe ou gefitinibe, apresentando uma RCEI variando de R\$ 512,69 a R\$ 543,58 mil, para o LY, e uma RCEI variando de R\$ 524,04 a R\$ 555,61 mil para o desfecho PFLY. Os resultados foram avaliados em análise de sensibilidade probabilística, onde 100% das iterações apresentaram LY e PFLY favorável ao osimertinibe, sugerindo robustez na análise. Estes resultados foram avaliados em análise de sensibilidade probabilística, onde 100% das iterações apresentaram resultados clínicos favoráveis ao osimertinibe, sugerindo robustez na análise.

Com base nos resultados apresentados conclui-se que TAGRISSO™ (osimertinibe) pode ser considerado como opção de primeira linha com eficácia superior aos EGFR-TKI de primeira geração e segura para pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, cujo tumor apresenta mutações de deleções do éxon 19 ou de substituição do éxon 21 (L858R) em *EGFR*.

### 3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stewart BW, Wild CP. IARC World Cancer Report 2014. WHO Press; 2014.
2. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017. 130 p.
3. Ministério da Saúde. Brasil. Secretaria de Atenção a Saúde. Portaria nº 957, de 26 de setembro de 2014: Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. Brasília; 2014.
4. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014 - Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2014.
5. Ismael G, Coradazzi A, Cantarelli A, Abdalla K, Mattos E, Oliveira J, et al. Lung cancer histology in a Brazil: a retrospective study of 1,887 patients. *J Clin Oncol*. 2011;(suppl.):e18039.
6. Trufelli DC, Moraes T V, Lima AA, Giglio AD. Epidemiological profile and prognostic factors in patients with lung cancer. *Rev Assoc Med Bras*. 2016;62(5):428–33.
7. Franceschini JP, Jamnik S, Santoro IL. Survival in a cohort of patients with lung cancer: the role of age and gender in prognosis. *J Bras Pneumol*. 2017 Dec;43(6):431–6.
8. O’Kane GM, Leighl NB. Systemic Therapy of Lung Cancer CNS Metastases Using Molecularly Targeted Agents and Immune Checkpoint Inhibitors. *CNS Drugs*. 2018;[Epub ahead of print].
9. Ahluwalia MS, Becker K, Levy BP. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors for Central Nervous System Metastases from Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2018;[Epub ahead of print].
10. Mello RA de. Epidermal growth factor receptor and K-Ras in non-small cell lung cancer-molecular pathways involved and targeted therapies. *World J Clin Oncol*. 2011;2(11):367–76.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2018. 2018.
12. AstraZeneca do Brasil Ltda. Tagrisso (osimertinibe) [Bula]. 2018.
13. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 356 p.
14. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
15. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR -Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;378(2):113–25.
16. Ministério da Saúde. Brasil. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [Internet]. 2018. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/cmed>
17. Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos - CBHPM. AMB; 2016.

## ANEXO 1. DETALHAMENTO DE CUSTO

### Doença livre de progressão (custo de acompanhamento)

Procedimentos ambulatoriais	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com clínico geral	100%	0,17	R\$ 83,97	R\$ 14,00	CBHPM 2015	1.01.01.01-2
Consulta com especialista	100%	0,25	R\$ 83,97	R\$ 20,99	CBHPM 2015	1.01.01.01-2
Fisioterapia respiratória	50%	4	R\$ 39,65	R\$ 79,30	CBHPM 2015	2.01.03.22-0
Hemograma	100%	0,17	R\$ 15,59	R\$ 2,60	CBHPM 2015	4.03.04.36-1
Glicose	100%	0,17	R\$ 7,02	R\$ 1,17	CBHPM 2015	4.03.02.04-0
Ureia	100%	0,17	R\$ 7,02	R\$ 1,17	CBHPM 2015	4.03.02.58-0
Creatinina	100%	0,17	R\$ 7,02	R\$ 1,17	CBHPM 2015	4.03.01.63-0
Sódio	100%	0,17	R\$ 7,02	R\$ 1,17	CBHPM 2015	4.03.02.42-3
Potássio	100%	0,17	R\$ 7,02	R\$ 1,17	CBHPM 2015	4.03.02.31-8
Transaminase glutâmico-pirúvica (ALT)	100%	0,17	R\$ 12,93	R\$ 2,16	CBHPM 2015	4.03.02.50-4
Glutâmico-oxalacética (AST)	100%	0,17	R\$ 12,93	R\$ 2,16	CBHPM 2015	4.03.02.51-2
Fosfatase Alcalina	100%	0,17	R\$ 12,93	R\$ 2,16	CBHPM 2015	4.03.01.88-5
Gama GT	100%	0,17	R\$ 12,93	R\$ 2,16	CBHPM 2015	4.03.01.99-0
Bilirrubinas	100%	0,17	R\$ 7,02	R\$ 1,17	CBHPM 2015	4.03.01.39-7
Tempo de protrombina	100%	0,17	R\$ 10,22	R\$ 1,70	CBHPM 2015	4.03.04.59-0
Radiografia de tórax (PA e perfil)	100%	0,17	R\$ 60,72	R\$ 10,12	CBHPM 2015	4.08.05.02-6
Tomografia computadorizada de tórax	100%	0,17	R\$ 609,21	R\$ 101,54	CBHPM 2015	4.10.01.07-9
Tomografia computadorizada de abdome	100%	0,17	R\$ 927,57	R\$ 154,60	CBHPM 2015	4.10.01.09-5
Tomografia computadorizada de crânio	100%	0,17	R\$ 538,12	R\$ 89,69	CBHPM 2015	4.10.01.01-0
RNM de tórax	100%	0,17	R\$ 1.202,73	R\$ 200,46	CBHPM 2015	4.11.01.12-0
USG de tórax	100%	0,17	R\$ 108,00	R\$ 18,00	CBHPM 2015	4.09.01.04-1
Cintilografia óssea	100%	0,08	R\$ 365,90	R\$ 30,49	CBHPM 2015	4.07.06.01-0
PET-TC	100%	0,08	R\$ 1.135,50	R\$ 94,63	CBHPM 2015	4.10.01.22-2
<b>Procedimentos intra-hospitalares</b>	<b>% uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
Hospitalizações imprevistas	5%	5	R\$ 3.304,90	R\$ 826,23	Unidas, 2017	-
Visitas à emergência	5%	1	R\$ 460,06	R\$ 23,00	Planserv	71.00.118-1
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 1.682,97</b>		

### Progressão não CNS (custo de evento)

<b>Procedimentos ambulatoriais</b>	<b>% uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
Consulta com oncologista	100%	2	R\$ 83,97	R\$ 167,94	CBHPM 2015	1.01.01.01-2
Consulta com cirurgião	45%	4	R\$ 83,97	R\$ 151,15	CBHPM 2015	1.01.01.01-2
Radiografia de tórax (PA e perfil)	100%	1	R\$ 60,72	R\$ 60,72	CBHPM 2015	4.08.05.02-6
Tomografia computadorizada de tórax	100%	1	R\$ 609,21	R\$ 609,21	CBHPM 2015	4.10.01.07-9
Tomografia computadorizada de abdome	100%	1	R\$ 927,57	R\$ 927,57	CBHPM 2015	4.10.01.09-5
Tomografia computadorizada de crânio	100%	1	R\$ 538,12	R\$ 538,12	CBHPM 2015	4.10.01.01-0
RNM de tórax	100%	1	R\$ 1.202,73	R\$ 1.202,73	CBHPM 2015	4.11.01.12-0
USG de tórax	100%	1	R\$ 108,00	R\$ 108,00	CBHPM 2015	4.09.01.04-1
Cintilografia óssea com Tc99	100%	1	R\$ 365,90	R\$ 365,90	CBHPM 2015	4.07.06.01-0
PET-TC	100%	1	R\$ 1.135,50	R\$ 1.135,50	CBHPM 2015	4.10.01.22-2
Radioterapia	45%	1	R\$ 14.337,00	R\$ 6.451,65	TRT	9501329
<b>Procedimentos intra-hospitalares</b>	<b>% uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
Procedimento cirúrgico	45%	1	R\$ 10.665,75	R\$ 4.799,59	Planserv	84.30.510-X
Hospitalizações imprevistas	10%	5	R\$ 3.304,90	R\$ 1.652,45	Unidas, 2017	-
Visitas à emergência	10%	1	R\$ 460,06	R\$ 46,01	Planserv	71.00.118-1
<b>CUSTO TOTAL</b>				<b>R\$ 18.216,53</b>		

### Progressão não CNS (custo de acompanhamento)

<b>Procedimentos ambulatoriais</b>	<b>% uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
Consulta com clínico geral	100%	0,5	R\$ 83,97	R\$ 41,99	CBHPM 2015	1.01.01.01-2
Consulta com especialista	100%	0,25	R\$ 83,97	R\$ 20,99	CBHPM 2015	1.01.01.01-2
Consulta com enfermeiro	100%	0	R\$ 0,00	R\$ 0,00	-	-
Consulta com terapeuta ocupacional	100%	4	R\$ 37,16	R\$ 148,64	CBHPM 2015	2.01.03.06-9
Fisioterapia motora	0%	0	R\$ 31,84	R\$ 0,00	CBHPM 2015	2.01.03.11-5
Fisioterapia respiratória	100%	10	R\$ 39,65	R\$ 396,50	CBHPM 2015	2.01.03.22-0
Hemograma	100%	0,5	R\$ 15,59	R\$ 7,80	CBHPM 2015	4.03.04.36-1
Glicose	100%	0,5	R\$ 7,02	R\$ 3,51	CBHPM 2015	4.03.02.04-0
Ureia	100%	0,5	R\$ 7,02	R\$ 3,51	CBHPM 2015	4.03.02.58-0
Creatinina	100%	0,5	R\$ 7,02	R\$ 3,51	CBHPM 2015	4.03.01.63-0
Sódio	100%	0,5	R\$ 7,02	R\$ 3,51	CBHPM 2015	4.03.02.42-3

<b>Procedimentos ambulatoriais</b>	<b>% uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
Potassio	100%	0,5	R\$ 7,02	R\$ 3,51	CBHPM 2015	4.03.02.31-8
Transaminase glutamico-piruvica (ALT)	100%	0,5	R\$ 12,93	R\$ 6,47	CBHPM 2015	4.03.02.50-4
Glutamico-oxalacetica (AST)	100%	0,5	R\$ 12,93	R\$ 6,47	CBHPM 2015	4.03.02.51-2
Fosfatase Alcalina	100%	0,5	R\$ 12,93	R\$ 6,47	CBHPM 2015	4.03.01.88-5
Gama GT	100%	0,5	R\$ 12,93	R\$ 6,47	CBHPM 2015	4.03.01.99-0
Bilirrubinas	100%	0,5	R\$ 7,02	R\$ 3,51	CBHPM 2015	4.03.01.39-7
Tempo de protrombina	100%	0,5	R\$ 10,22	R\$ 5,11	CBHPM 2015	4.03.04.59-0
Radiografia de tórax (PA e perfil)	100%	0,17	R\$ 60,72	R\$ 10,12	CBHPM 2015	4.08.05.02-6
Tomografia computadorizada de tórax	100%	0,08	R\$ 609,21	R\$ 50,77	CBHPM 2015	4.10.01.07-9
Tomografia computadorizada de abdome	100%	0,08	R\$ 927,57	R\$ 77,30	CBHPM 2015	4.10.01.09-5
Tomografia computadorizada de crânio	100%	0,08	R\$ 538,12	R\$ 44,84	CBHPM 2015	4.10.01.01-0
RNM de tórax	100%	0,08	R\$ 1.202,73	R\$ 100,23	CBHPM 2015	4.11.01.12-0
USG de tórax	100%	0,08	R\$ 108,00	R\$ 9,00	CBHPM 2015	4.09.01.04-1
Cintilografia óssea com Tc99	100%	0,08	R\$ 365,90	R\$ 30,49	CBHPM 2015	4.07.06.01-0
PET-TC	100%	0,08	R\$ 1.135,50	R\$ 94,63	CBHPM 2015	4.10.01.22-2
Transfusão sanguínea	50%	1	R\$ 3.687,59	R\$ 1.843,80	Calculado	-
Oxigenoterapia (valor por hora)	50%	450	R\$ 11,00	R\$ 2.475,00	Operadora	-
<b>Procedimentos intra-hospitalares</b>	<b>% uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
Hospitalizações imprevistas	10%	5	R\$ 3.304,90	R\$ 1.652,45	Unidas, 2017	-
Visitas à emergência	10%	1	R\$ 460,06	R\$ 46,01	Planserv	71.00.118-1
<b>CUSTO TOTAL</b>				<b>R\$ 7.102,57</b>		

### Progressão CNS (custo de evento)

<b>Procedimentos ambulatoriais</b>	<b>% uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
Consulta com oncologista	100%	2	R\$ 83,97	R\$ 167,94	CBHPM 2015	1.01.01.01-2
Consulta com cirurgião	5%	4	R\$ 83,97	R\$ 16,79	CBHPM 2015	1.01.01.01-2
PET-TC	100%	1	R\$ 1.135,50	R\$ 1.135,50	CBHPM 2015	4.10.01.22-2
Radiografia simples de tórax	100%	1	R\$ 60,72	R\$ 60,72	CBHPM 2015	4.08.05.02-6
Tomografia computadorizada de tórax	100%	1	R\$ 609,21	R\$ 609,21	CBHPM 2015	4.10.01.07-9



Tomografia computadorizada de abdome	100%	1	R\$ 927,57	R\$ 927,57	CBHPM 2015	4.10.01.09-5
Tomografia computadorizada de crânio	100%	1	R\$ 538,12	R\$ 538,12	CBHPM 2015	4.10.01.01-0
Ressonância de crânio	100%	1	R\$ 1.139,93	R\$ 1.139,93	CBHPM 2015	4.11.01.01-4
Radioterapia	68%	1	R\$ 20.517,84	R\$ 13.952,13	TRT	9501328
<b>Procedimentos intra-hospitalares</b>	<b>% uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
Cirurgia	5%	1	R\$ 17.262,02	R\$ 863,10	Planserv	84.91.561-X
Radiocirurgia estereotáxica	19%	1	R\$ 38.000,00	R\$ 7.220,00	TRT	41202996
Hospitalizações imprevistas	10%	5	R\$ 3.304,90	R\$ 1.652,45	Unidas, 2017	-
Visitas à emergência	10%	1	R\$ 460,06	R\$ 46,01	Planserv	71.00.118-1
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 28.329,47</b>		

#### Progressão CNS (custo de acompanhamento)

<b>Metástase cerebral</b>	<b>% uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
Consulta com clínico geral	100%	0,5	R\$ 83,97	R\$ 41,99	CBHPM 2015	1.01.01.01-2
Consulta com especialista	100%	0,25	R\$ 83,97	R\$ 20,99	CBHPM 2015	1.01.01.01-2
Consulta com enfermeiro	100%	0	R\$ 0,00	R\$ 0,00	-	-
Consulta com terapeuta ocupacional	100%	4	R\$ 37,16	R\$ 148,64	CBHPM 2015	2.01.03.06-9
Fisioterapia motora	50%	10	R\$ 31,84	R\$ 159,20	CBHPM 2015	2.01.03.11-5
Fisioterapia respiratória	100%	10	R\$ 39,65	R\$ 396,50	CBHPM 2015	2.01.03.22-0
Hemograma	100%	0,5	R\$ 15,59	R\$ 7,80	CBHPM 2015	4.03.04.36-1
Glicose	100%	0,5	R\$ 7,02	R\$ 3,51	CBHPM 2015	4.03.02.04-0
Ureia	100%	0,5	R\$ 7,02	R\$ 3,51	CBHPM 2015	4.03.02.58-0
Creatinina	100%	0,5	R\$ 7,02	R\$ 3,51	CBHPM 2015	4.03.01.63-0
Sódio	100%	0,5	R\$ 7,02	R\$ 3,51	CBHPM 2015	4.03.02.42-3
Potássio	100%	0,5	R\$ 7,02	R\$ 3,51	CBHPM 2015	4.03.02.31-8
Transaminase glutâmico-piruvica (ALT)	100%	0,5	R\$ 12,93	R\$ 6,47	CBHPM 2015	4.03.02.50-4
Glutâmico-oxalacética (AST)	100%	0,5	R\$ 12,93	R\$ 6,47	CBHPM 2015	4.03.02.51-2
Fosfatase Alcalina	100%	0,5	R\$ 12,93	R\$ 6,47	CBHPM 2015	4.03.01.88-5
Gama GT	100%	0,5	R\$ 12,93	R\$ 6,47	CBHPM 2015	4.03.01.99-0
Bilirrubinas	100%	0,5	R\$ 7,02	R\$ 3,51	CBHPM 2015	4.03.01.39-7
Tempo de protrombina	100%	0,5	R\$ 10,22	R\$ 5,11	CBHPM 2015	4.03.04.59-0
Radiografia simples de tórax	100%	0,17	R\$ 60,72	R\$ 10,12	CBHPM 2015	4.08.05.02-6

<b>Metástase cerebral</b>	<b>% uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
Tomografia computadorizada de tórax	100%	0,08	R\$ 609,21	R\$ 50,77	CBHPM 2015	4.10.01.07-9
Tomografia computadorizada de abdome	100%	0,08	R\$ 927,57	R\$ 77,30	CBHPM 2015	4.10.01.09-5
Tomografia computadorizada de crânio	100%	0,08	R\$ 538,12	R\$ 44,84	CBHPM 2015	4.10.01.01-0
Ressonância de crânio	100%	0,17	R\$ 1.139,93	R\$ 189,99	CBHPM 2015	4.11.01.01-4
Transfusão sanguínea	50%	1	R\$ 3.687,59	R\$ 1.843,80	Calculado	-
Oxigenoterapia (valor por hora)	50%	450	R\$ 11,00	R\$ 2.475,00	Operadora	-
<b>Procedimentos intra-hospitalares</b>	<b>% uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
Hospitalizações imprevistas	10%	5	R\$ 3.304,90	R\$ 1.652,45	Unidas, 2017	-
Visitas à emergência	10%	1	R\$ 460,06	R\$ 46,01	Planserv	71.00.118-1
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 7.217,41</b>		

## Custo de fim de vida

<b>TRATAMENTO HOSPITALAR</b>	<b>% em uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
Diária hospitalização	100%	5	R\$ 3.304,90	R\$ 16.524,50	Unidas, 2017	-
Traqueostomia	20%	1	R\$ 631,62	R\$ 126,32	Planserv	85.50.303-5
Hemograma	100%	5	R\$ 15,59	R\$ 77,95	CBHPM 2015	4.03.04.36-1
Glicose	100%	5	R\$ 7,02	R\$ 35,10	CBHPM 2015	4.03.02.04-0
Ureia	100%	5	R\$ 7,02	R\$ 35,10	CBHPM 2015	4.03.02.58-0
Coagulograma	100%	5	R\$ 44,23	R\$ 221,15	CBHPM 2015	4.03.04.92-2
Creatinina	100%	5	R\$ 7,02	R\$ 35,10	CBHPM 2015	4.03.01.64-8
CK MB	100%	1	R\$ 38,79	R\$ 38,79	CBHPM 2015	4.03.01.66-4
Troponina	100%	1	R\$ 59,55	R\$ 59,55	CBHPM 2015	4.03.02.57-1
Mioglobina	100%	1	R\$ 59,55	R\$ 59,55	CBHPM 2015	4.03.02.24-5
ECG	100%	5	R\$ 45,15	R\$ 225,75	CBHPM 2015	4.01.01.01-0
Ecocardiograma	20%	1	R\$ 427,27	R\$ 85,45	CBHPM 2015	4.09.01.10-6
Hemocultura	50%	1	R\$ 40,87	R\$ 20,44	CBHPM 2015	4.03.10.24-8
Radiografia de tórax	50%	1	R\$ 60,72	R\$ 30,36	CBHPM 2015	4.08.05.02-6
Tomografia computadorizada	50%	1	R\$ 609,21	R\$ 304,61	CBHPM 2015	4.10.01.07-9
Gasometria	100%	10	R\$ 32,89	R\$ 328,90	CBHPM 2015	4.03.02.01-6
Broncoscopia com biópsia transbrônquica com ou sem lavado broncoalveolar	20%	1	R\$ 586,90	R\$ 117,38	Planserv	82.40.307-5
Biopsia de pulmão por aspiração	20%	1	R\$ 377,70	R\$ 75,54	Planserv	85.50.201-5
Enoxaparina	100%	7	R\$ 102,90	R\$ 720,27	CMED 05/2018, PF18%	50441351015 2411
<b>TOTAL - Tratamento Hospitalar</b>				<b>R\$ 19.121,80</b>		