

TAGRISSO® (osimertinibe) no tratamento de 2ª linha do CPNPC localmente avançado ou metastático, EGFR-T790+

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Dossiê para solicitação de incorporação de tecnologia no rol ANS
ABRIL 2019

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 SUBMETER 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.

SUMÁRIO

SUMÁRIO	2
LISTA DE SIGLAS	4
LISTA DE TABELAS	5
LISTA DE FIGURAS.....	6
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
1.9.1. Sobrevida global e sobrevida livre de progressão.	13
1.9.2. Utility	14
1.9.3. Eventos adversos.....	14
1.10. Padrão de uso de recursos e custos	15
1.10.1. Custo dos tratamentos ativos	15
1.10.2. Custo de eventos adversos	18
1.10.3. Custo de monitoramento	19
1.11. Resultados	19
1.12. Análise de sensibilidade	21
1.12.1. Análise de sensibilidade univariada.....	21
1.12.2. Análise de Sensibilidade Probabilística	24
2. CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
ANEXO 1. DETALHAMENTO DE CUSTOS DO MODELO.....	33

LISTA DE SIGLAS

AIC	Critério de Informação de Akaike
BIC	Critério Bayesiano de Schwarz
CBHPM	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CPCP	Câncer de pulmão de células pequenas
CPNPC	Câncer de pulmão de células não pequenas
EAS	Evento adverso sério
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
EGFR-TKI	Inibidor do sítio da tirosina-quinase associada ao EGFR
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LY	Ano de vida salvo
PFLY	Anos de vida livre de progressão
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
QALY	Ano de vida ajustado pela qualidade
QT	Quimioterapia
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SNC	Sistema nervoso central
SSS	Sistema de Saúde Suplementar

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados de utilidade do modelo.....	14
Tabela 2. Incidência de EAs.	15
Tabela 3. Custo unitário dos tratamentos ativos.....	16
Tabela 4. Medicação pré-QT.	17
Tabela 5. Custo da infusão.....	17
Tabela 6. Custo por administração e semanal de tratamento.	18
Tabela 7. Custo de EAs.....	18
Tabela 8. Dados de custo em cada estado do modelo.	19
Tabela 9. Resultados de custo e de efetividade.	20
Tabela 10. Razão de custo efetividade incremental do cenário base da análise.	20

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura do modelo de avaliação econômica.	12
Figura 2. Curvas de SG de osimertinibe <i>versus</i> pemetrexede + cisplatina.	13
Figura 3. Curvas de sobrevida geral de osimertinibe <i>versus</i> bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina.	14
Figura 4. Diagrama de tornado: QALY (osimertinibe <i>versus</i> pemetrexede + cisplatina).....	22
Figura 5. Diagrama de tornado: LY (osimertinibe <i>versus</i> pemetrexede + cisplatina).....	22
Figura 6. Diagrama de tornado: QALY (osimertinibe <i>versus</i> bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina).....	23
Figura 7. Diagrama de tornado: LY (osimertinibe <i>versus</i> bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina).....	24
Figura 8. Plano de custo-efetividade incremental: QALY (osimertinibe <i>vs.</i> pemetrexede + cisplatina).....	26
Figura 9. Plano de custo-efetividade incremental: LY (osimertinibe <i>vs.</i> pemetrexede + cisplatina).....	27
Figura 10. Plano de custo-efetividade incremental: QALY (osimertinibe <i>vs.</i> bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina).	28
Figura 11. Plano de custo-efetividade incremental: LY (osimertinibe <i>vs.</i> bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina).	29

LISTA DE EQUAÇÕES

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

SUMÁRIO EXECUTIVO

Sumário Executivo

Título/pergunta: TAGRISSO® (osimertinibe) é custo-efetivo como tratamento de segunda linha 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 EGFR-TKIs? **População-alvo:** Pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivo para mutação EGFR-T790M, cuja doença progrediu quando em uso de, ou após a terapia com EGFR-TKIs.

Tecnologia: TAGRISSO® (osimertinibe).

Comparadores: Pemetrexede associada a cisplatina e a associação de bevacizumabe, paclitaxel e cisplatina.

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 com atividade significativa contra a mutação de resistência *EGFR*-T790M e mutações comuns de ativação do EGFR, com eficácia significativamente superior à QT baseada em platina no tratamento de segunda linha da população com CPNPC, positivo para a mutação EGFR-T790M.

Síntese de informações econômicas: Os resultados da análise de custo-efetividade indicam que osimertinibe é custo-efetivo comparado ao bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina, em função do aumento em QALY e LY e do menor custo. Comparado ao paclitaxel + cisplatina, osimertinibe apresenta melhor QALY e LY, porém com um custo superior, com RCEI de R\$ 187 a R\$ 133 mil, para o desfecho de QALY e LY, respectivamente. Os resultados foram avaliados em análise de sensibilidade probabilística, onde 100% das iterações apresentaram LY e QALY 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 a terceira geração de EGFR-TKI, irreversível, indicado no tratamento de pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação positiva no gene *EGFR*. O medicamento é indicado tanto em primeira quanto em segunda linha, para pacientes que progrediram quando em uso ou após a terapia prévia com EGFR-TKIs. (12)

1.1. Objetivo

O objetivo desta análise foi avaliar a relação de custo-efetividade de TAGRISSO® (osimertinibe) no tratamento de segunda linha (terceira etapa) de CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação EGFR-T790M positiva.

1.2. População-alvo

A população alvo foi de pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático e mutação EGFR-T790M positiva, que progrediram quando em uso ou após a terapia com EGFR-TKI.

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 Sistema de Saúde Suplementar (SSS), na qual foram considerados os custos médicos diretos, incluindo o custo de tratamento com as terapias selecionadas, acompanhamento, manejo de eventos adversos (EAs) e custo de fim de vida.

1.5. Comparadores

A intervenção adotada foi TAGRISSO® (osimertinibe) tendo como comparadores a associação de pemetrexede + cisplatina e bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina.

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. (13)

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 ajustados para qualidade” (AVAQ, sigla em inglês QALY). 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 e o manejo de eventos adversos.

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. (13)

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 QALY 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 segunda linha de pacientes adultos com CPCNP localmente avançado ou metastático e mutação EGFR-T790M positiva, submetidos ao tratamento com TAGRISSO® (osimertinibe) comparado as associações de pemetrexede + cisplatina e bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina.

Um modelo analítico de decisão (modelo de Markov) foi desenvolvido com o objetivo de reproduzir o ciclo de vida de pacientes acometidos por CPCNP localmente avançado ou metastático e mutação EGFR-T790M positiva em segunda linha de tratamento até a sua morte. O modelo é composto de três estados de saúde mutuamente excludentes: doença estável, progressão da doença e morte (Figura 1).

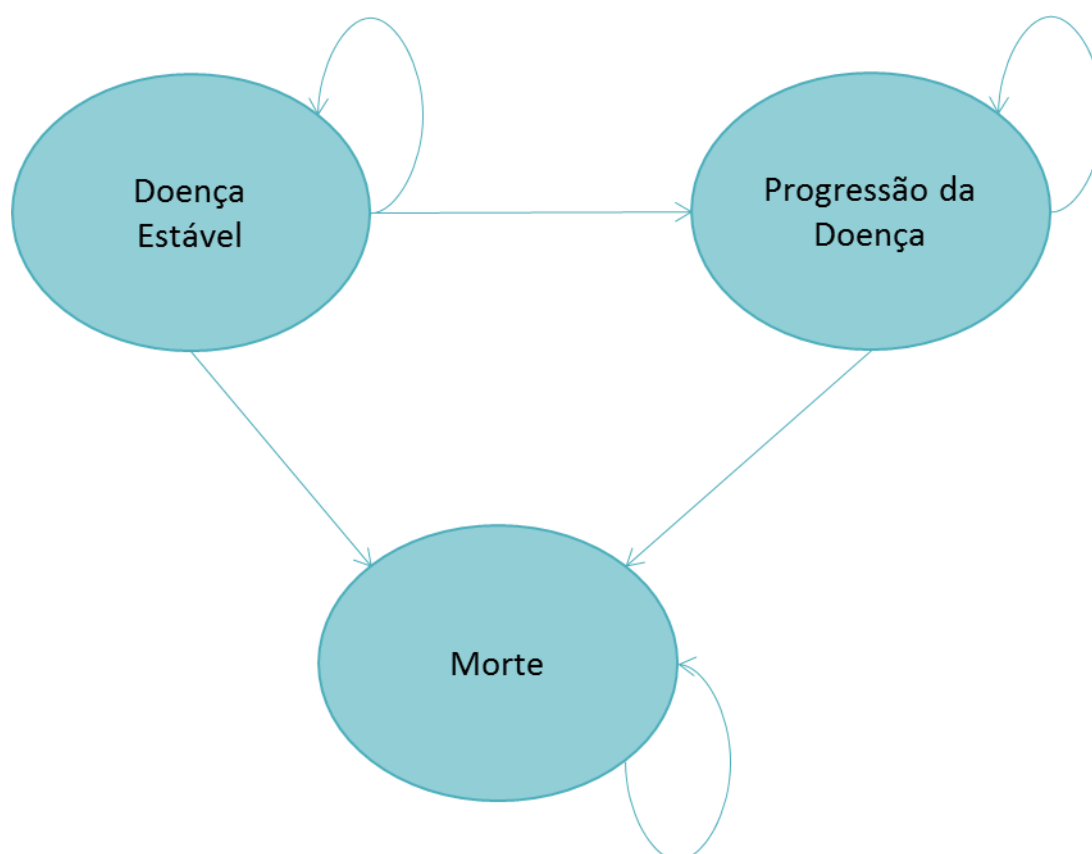


Figura 1. Estrutura do modelo de avaliação econômica.

Os pacientes iniciam no modelo em doença estável e podem 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 segunda linha.

As ocorrências dos EAs foram adicionadas no primeiro ciclo do modelo, não sendo consideradas novamente em outros ciclos.

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 AURA 3 (14), para osimertinibe e pemetrexede + cisplatina, e do estudo de Herbst *et al.*, 2007 (15), para bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina. Os dados obtidos foram parametrizados para a projeção por um período de tempo superior ao do estudo por meio de uma série de distribuições paramétricas (Weibull, log-normal, exponencial, log-logística, Gompertz, exponencial por partes e gamma).

1.9.1. Sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

De acordo com as estatísticas AIC (critério de Informação de Akaike) e BIC (Critério Bayesiano de Schwarz), as distribuições que apresentaram o melhor ajuste em relação aos dados dos estudos foram as distribuições Weibull para todos os comparadores da análise. A Figura 2 e Figura 3 apresentam a SG e SLP das comparações de osimertinibe *versus* pemetrexede + cisplatina e osimertinibe *versus* bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina, respectivamente.

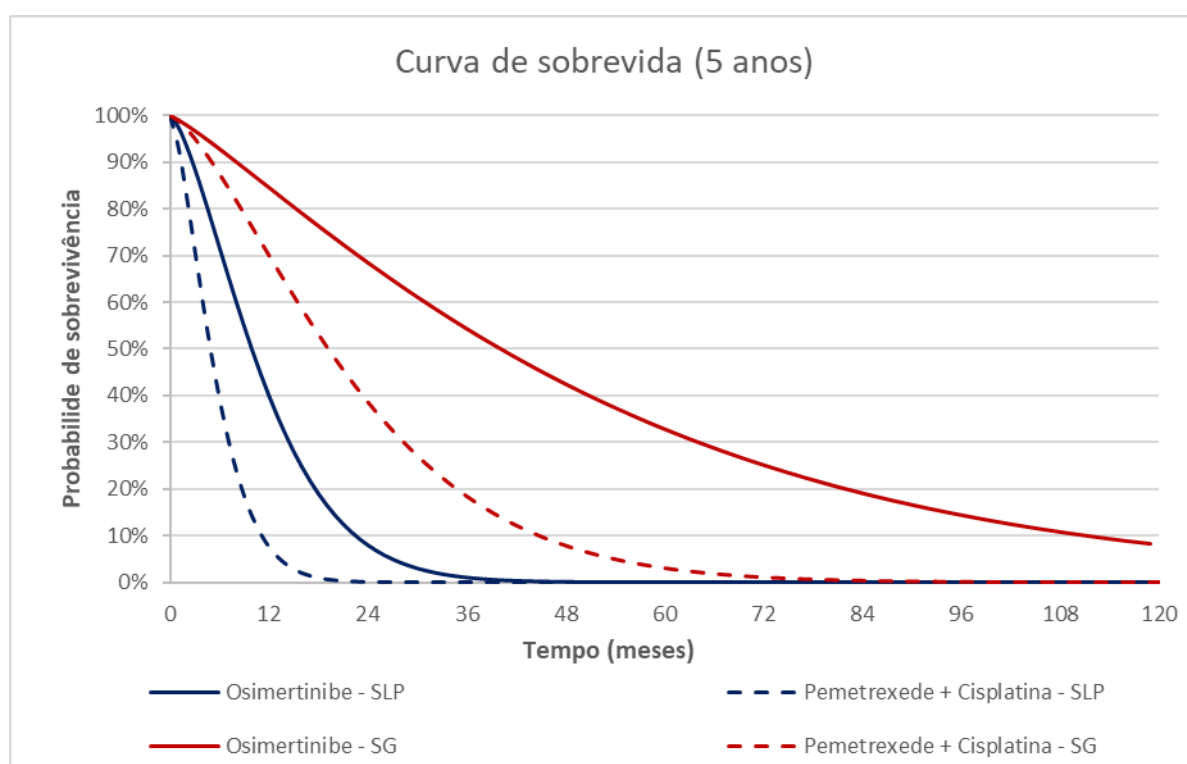


Figura 2. Curvas de SG de osimertinibe *versus* pemetrexede + cisplatina.

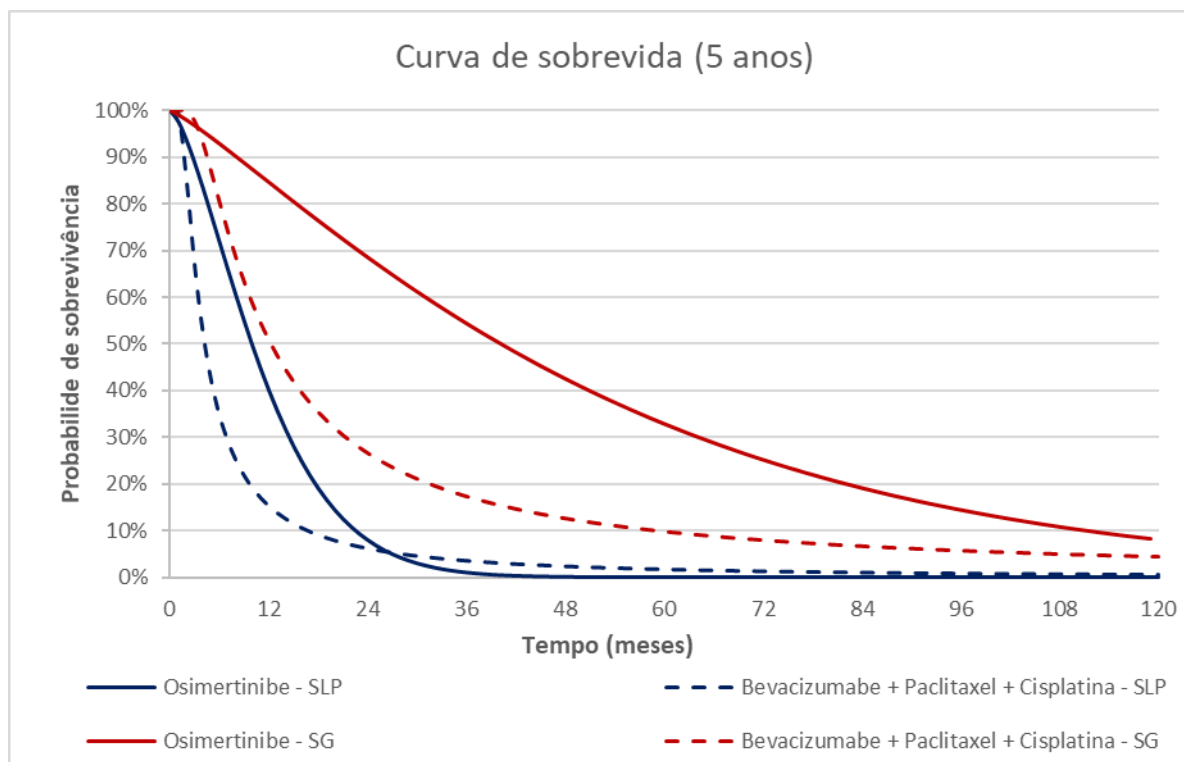


Figura 3. Curvas de sobrevida geral de osimertinibe versus bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina.

1.9.2. Utility

Dados de utilidade são utilizados para se quantificar a qualidade de vida de um paciente, onde zero representa a morte e um representa um estado de saúde plena. Os dados utilizados no modelo econômico são provenientes do estudo AURA2 (16) e estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Dados de utilidade do modelo.

Estados de saúde	Valor	Erro padrão
Doença estável	0,815	0,015
Progressão da doença	0,678	0,050
Morte	0,000	0,000

1.9.3. Eventos adversos

Foram incluídos na modelagem econômica todos os eventos de grau maior ou igual a 3, em qualquer um dos braços do modelo. A Tabela 2 apresenta a incidência dos EAs incluídos no modelo.

Tabela 2. Incidência de EAs.

Evento	Osimertinibe	Pemetrexede + Cisplatina	Bevacizumabe + Paclitaxel + Cisplatina	Desutilidade
Diarreia	0,72%	1,47%	0,00%	0,047
Náusea	0,72%	3,68%	5,13%	0,048
Perda de apetite	1,08%	2,94%		0,000
Trombocitopenia			2,56%	0,000
Fadiga/Astenia	2,15%	5,15%	12,82%	0,073
Estomatite	0%	1,47%		0,000
Vômito	0,36%	2,21%	5,13%	0,048
Anemia	0,36%	11,03%	5,13%	0,000
Dispneia	1,08%	0%	10,26%	0,000
Neutropenia	0,36%	5,88%	20,51%	0,090
Dor (muscular e costas)			2,56%	0,000

1.10. Padrão de uso de recursos e custos

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados aos tratamentos ativos, acompanhamento da doença, morte e manejo de EAs utilizados durante o tratamento de pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação EGFR positiva.

1.10.1. Custo dos tratamentos ativos

Sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar, o preço do TAGRISSO® (osimertinibe) e seus comparadores 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 maio de 2018 (17). A Tabela 3 apresenta os custos unitários de cada um dos medicamentos incluídos na análise.

Tabela 3. Custo unitário dos tratamentos ativos.

Medicamento	Produto	Quantidade	Custo/caixa
Osimertinibe 80 mg	TAGRISSO®	30 comprimidos	R\$ 29.378,68
Pemetrexede 100 mg	Alimta®	1 frasco (100 ml)	R\$ 1.460,60
Cisplatina 1 mg/ml	C-Platin®	1 frasco (100 ml)	R\$ 260,40
Bevacizumabe 25 mg/ml	Avastin®	1 frasco (4 ml)	R\$ 1.633,85
Paclitaxel 6 mg/ml	Taxol®	1 frasco (16,7 ml)	R\$ 2.764,35

Os regimes posológicos basearam-se na bula dos medicamentos. Conforme demonstrado a seguir:

- Osimertinibe: 80 mg 1 vez ao dia, por via oral.
- Pemetrexede: 500 mg/m² 1 vez a cada 3 semanas, por via intravenosa.
- Cisplatina: 100 mg/m² 1 vez a cada 3 semanas, por via intravenosa.
- Bevacizumabe: 15 mg/kg 1 vez a cada 3 semanas, por via intravenosa.
- Paclitaxel: 175 mg/m² 1 vez a cada 3 semanas, por via intravenosa.

Considerando que as doses dos comparadores depende da altura, peso ou da superfície corporal do paciente, assumiu-se a média de superfície corporal de 1,78 m², média de peso de 68,4 kg e média de altura de 1,66 m por paciente, sendo este, baseado nos dados médios da população brasileira de acordo com a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), 2008-2009, realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), e ponderados pela proporção de homens e mulheres com câncer de pulmão segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA). (18,19)

Os custos relacionados às pré-medicações, foram considerados no modelo apenas para os comparadores e custeados de acordo com a lista CMED. (17) A Tabela 4 demonstra o detalhamento de custos da medicação pré-QT utilizada no modelo para os tratamentos com pemetrexede + cisplatina ou bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina.

Tabela 4. Medicação pré-QT.

Medicamentos	Doses de unidade por ciclo de tratamento	Unidade de custo	Custo unitário
Dexametasona oral 3 mg a cada dose	6,00	500 mcg	R\$ 0,30
Ácido fólico 400 mcg/dia, 7 dias antes	22,17	400 mcg	R\$ 0,11
Uma injeção de vitamina B12 (1 mg) durante a semana que precede a primeira dose e a cada 3 ciclos após	0,50	1mg	R\$ 2,96
Antiemético- Granisetrona 1mg por 3 dias a cada dose	3,00	1mg	R\$ 87,32
Custo Total			R\$ 277,28

QT: Quimioterapia.

Para o custo de infusão dos medicamentos, foi utilizado a opinião de especialistas e custeado de acordo com a Revista Simpro Hospitalar (Tabela 5). (20)

Tabela 5. Custo da infusão.

Material	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total
Luva procedimento	100%	2	R\$ 0,30	R\$ 0,60
Máscara descartável	100%	1	R\$ 0,23	R\$ 0,23
Compressa gaze estéril	100%	1	R\$ 0,53	R\$ 0,53
Fita hipoalergênica micropore	50%	1	R\$ 36,83	R\$ 18,42
Curativo de filme transparente	50%	1	R\$ 5,87	R\$ 2,93
Álcool 70	100%	1	R\$ 2,37	R\$ 2,37
Equipo injetor lateral	100%	1	R\$ 17,51	R\$ 17,51
Polifix	100%	1	R\$ 30,25	R\$ 30,25
CUSTO TOTAL - Punção				R\$ 72,84

Sabendo disso, foi possível custear os tratamentos da análise, calculando-se o custo mensal de tratamento. Utilizou-se o custo unitário de cada comparador, a média de peso e altura apresentada pela POF, a proporção de homens e mulheres com câncer de pulmão e as recomendações de bula de cada medicamento, sendo estes custos apresentados na Tabela 6. (17–19)

Tabela 6. Custo por administração e semanal de tratamento.

Tratamento	Custo por administração (R\$)	Custo mensal (R\$)
Osimertinibe	979,29	29.378,68
Pemetrexede + Cisplatina	14.016,32	20.023,31
Bevacizumabe + Paclitaxel + Cisplatina	29.900,67	42.715,31

1.10.2. Custo de eventos adversos

Os custos relacionados ao tratamento dos eventos adversos foram obtidos por meio de microcusteio, com padrões de tratamento determinados através da opinião de especialistas (Tabela 2), e custeados com base na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM 5ª edição). (21) O custo detalhado pode ser visto no Anexo 1. A Tabela 7 apresenta os custos totais por evento adverso considerado no modelo.

Tabela 7. Custo de EAs.

Material	Custo total (R\$)
Diarreia	2.351,71
Náusea	947,57
Perda de apetite	590,30
Trombocitopenia	4.405,92
Fadiga/Astenia	823,38
Estomatite	0,00
Vômito	947,57
Anemia	19.218,32

Material	Custo total (R\$)
Dispneia	1.255,03
Neutropenia	1.343,71
Dor (muscular e costas)	646,02

1.10.3. Custo de monitoramento

Os custos de monitoramento utilizados no modelo, foram estimados de acordo com a opinião de especialistas e custeados através da CBHPM 5ª edição. (21) 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 8 apresenta o custo dos recursos utilizados para o acompanhamento do paciente em cada estado de saúde do modelo.

Tabela 8. Dados de custo em cada estado do modelo.

Estado	Custo total (R\$)
Doença estável (anual)	10.595,75
Progressão da doença (anual)	18.155,84
Morte (Fim de vida)	15.977,33

1.11. Resultados

Os dados de custo e efetividade da comparação entre TAGRISSO® (osimertinibe) versus pemetrexede + cisplatina ou bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina, para o horizonte de tempo de lifetime, considerando o desconto de 5% nos custos e desfechos, estão demonstrados na Tabela 9 e os resultados incrementais representados pela RCEI na Tabela 10.

Tabela 9. Resultados de custo e de efetividade.

Desfechos	Osimertinibe	Pemetrexede + Cisplatina	Bevacizumabe + Paclitaxel + Cisplatina
CUSTOS	R\$413.328,53	R\$167.895,88	R\$415.278,35
Tratamento inicial	R\$341.552,86	R\$122.238,28	R\$370.803,82
Sobrevida livre de progressão	R\$10.265,41	R\$5.390,41	R\$7.664,99
Progressão da doença	R\$48.488,74	R\$23.404,93	R\$20.837,88
Morte	R\$12.882,70	R\$14.513,33	R\$14.249,29
Eventos adversos	R\$138,82	R\$2.348,93	R\$1.722,37
EFICÁCIA			
Sobrevida global	3,6395	1,7978	1,8711
Sobrevida livre de progressão	0,9688	0,5087	0,7234
QALY	2,6001	1,2876	1,3650

QALY: anos de vida ajustados a qualidade.

Tabela 10. Razão de custo efetividade incremental do cenário base da análise.

Incremental	Osimertinibe	Pemetrexede + Cisplatina	Bevacizumabe + Paclitaxel + Cisplatina
Custo	-	R\$ 245.432,65	-R\$ 1.949,82
Sobrevida global	-	1,8417	1,7684
Sobrevida livre de progressão	-	0,4601	0,2454
QALY	-	1,3125	1,2351
RCEI (LY)	-	R\$ 133.266	Dominante
RCEI (PFLY)	-	R\$ 533.445	Dominante
RCEI (QALY)		R\$ 186.995	Dominante

QALY: anos de vida ajustados a qualidade; LY: anos de vida salvos; PFLY: anos de vida livre de progressão salvos.

O tratamento com TAGRISSO® (osimertinibe) apresentou um custo incremental de R\$ 245.432,65 quando comparado a pemetrexede + cisplatina, e uma economia de R\$ 1.949,82 quando comparado a bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina. Além disso, o tratamento com TAGRISSO® (osimertinibe) foi capaz de promover um ganho em efetividade em relação a todos os comparadores e desfechos da análise.

Este resultado indica que apesar de apresentar maior custo incremental, o tratamento com TAGRISSO® (osimertinibe) apresenta ganhos significativos de anos de vida e QALY em relação a pemetrexede + cisplatina, e um cenário dominante, com resultados de anos de vida e QALY favoráveis e menor custo, quando comparado a bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina.

1.12. Análise de sensibilidade

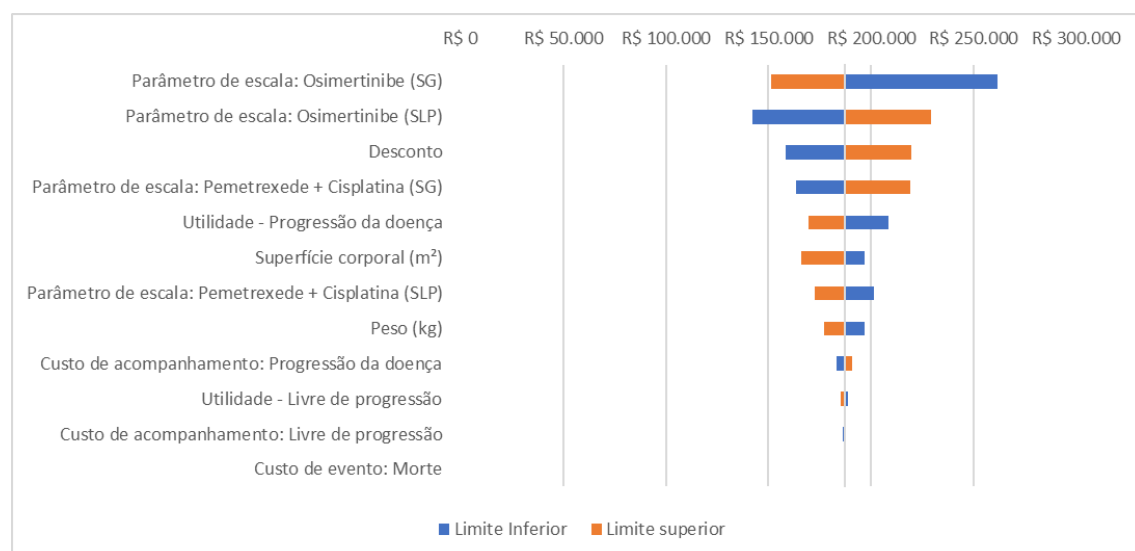
Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza.

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 QALY, considerando todas as comparações da análise.

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 seguem apresentados a seguir:

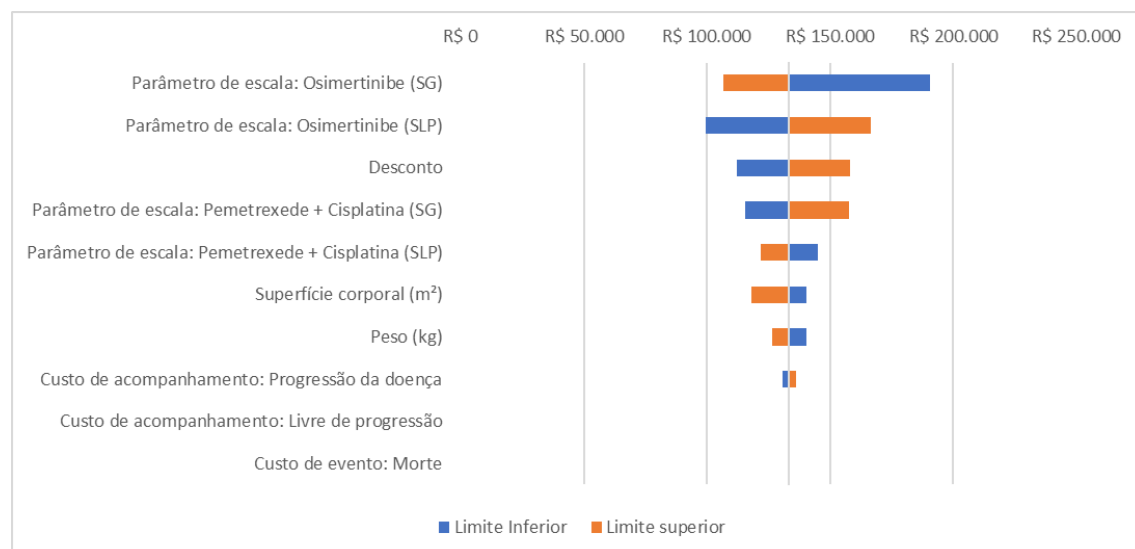
Osimertinibe versus pemetrexede + cisplatina: QALY



SG: Sobrevida global; SLP: Sobrevida livre de progressão.

Figura 4. Diagrama de tornado: QALY (osimertinibe versus pemetrexede + cisplatina).

Osimertinibe versus pemetrexede + cisplatina: LY



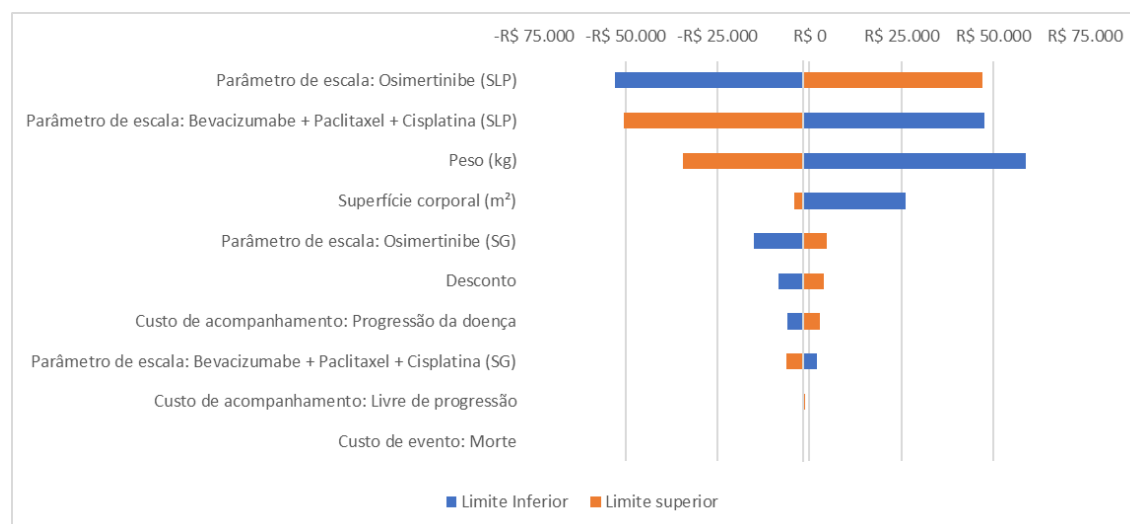
SG: Sobrevida global; SLP: Sobrevida livre de progressão.

Figura 5. Diagrama de tornado: LY (osimertinibe versus pemetrexede + cisplatina).

Na comparação entre osimertinibe e pemetrexede + cisplatina, para os desfechos de QALY e LY, os parâmetros de maior impacto no resultado do modelo são:

- **Parâmetro de escala: Osimertinibe (SG):** O parâmetro de escala da curva de SG do 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: Osimertinibe (SLP):** O parâmetro de escala da curva de SLP do osimertinibe e o RCEI estão diretamente relacionados, ou seja, ao aumentar este parâmetro resulta em um aumento na razão de custo efetividade incremental e, ao diminuí-lo, a RCEI também diminui.
- **Taxa de desconto:** A taxa de desconto e o RCEI estão diretamente relacionados, ou seja, ao aumentar este parâmetro resulta em um aumento na razão de custo efetividade incremental e, ao diminuí-lo, a RCEI também diminui.

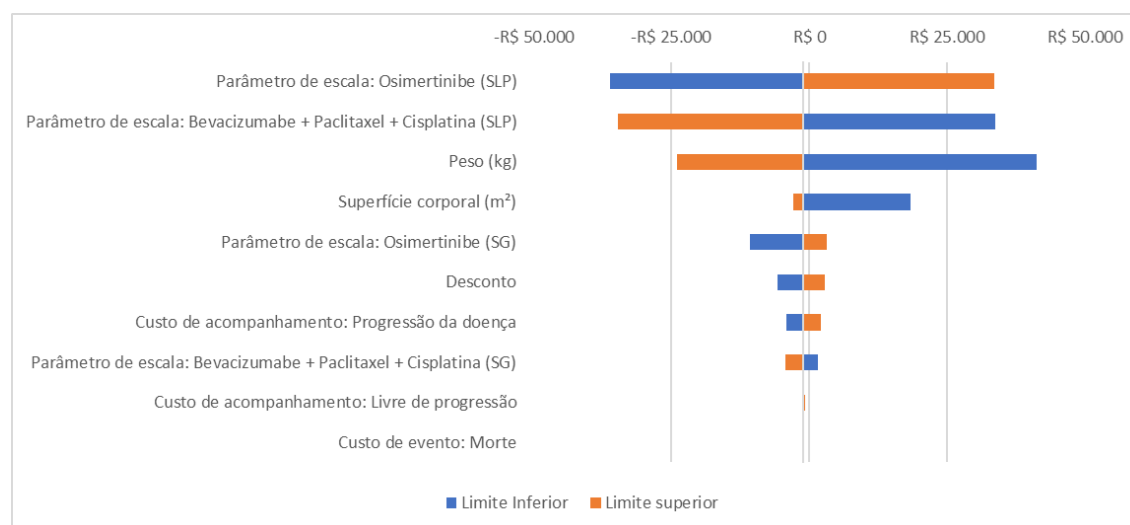
Osimertinibe versus bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina: QALY



SG: Sobrevida global; SLP: Sobrevida livre de progressão.

Figura 6. Diagrama de tornado: QALY (osimertinibe versus bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina).

Osimertinibe versus bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina: LY



SG: Sobrevida global; SLP: Sobrevida livre de progressão.

Figura 7. Diagrama de tornado: LY (osimertinibe versus bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina).

Na comparação entre osimertinibe e bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina, para os desfechos de QALY e LY, os parâmetros de maior impacto no resultado do modelo são:

- **Parâmetro de escala: Osimertinibe (SLP):** O parâmetro de escala da curva de SLP do osimertinibe e o RCEI estão diretamente relacionados, ou seja, ao aumentar este parâmetro resulta em um aumento na razão de custo efetividade incremental e, ao diminuí-lo, a RCEI também diminui;
- **Parâmetro de escala: Bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina (SLP):** O parâmetro de escala da curva de SLP do bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina 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;
- **Peso (kg):** O peso do paciente 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.
- **Superfície corporal (m²):** O peso do paciente 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.

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. (22)

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 pelos comparadores da análise e seguem descritos a baixo:

Osimertinibe versus pemetrexede + cisplatina

A Figura 8 e Figura 9 a seguir apresenta os resultados da análise de sensibilidade probabilística da comparação de osimertinibe *versus* pemetrexede + cisplatina:

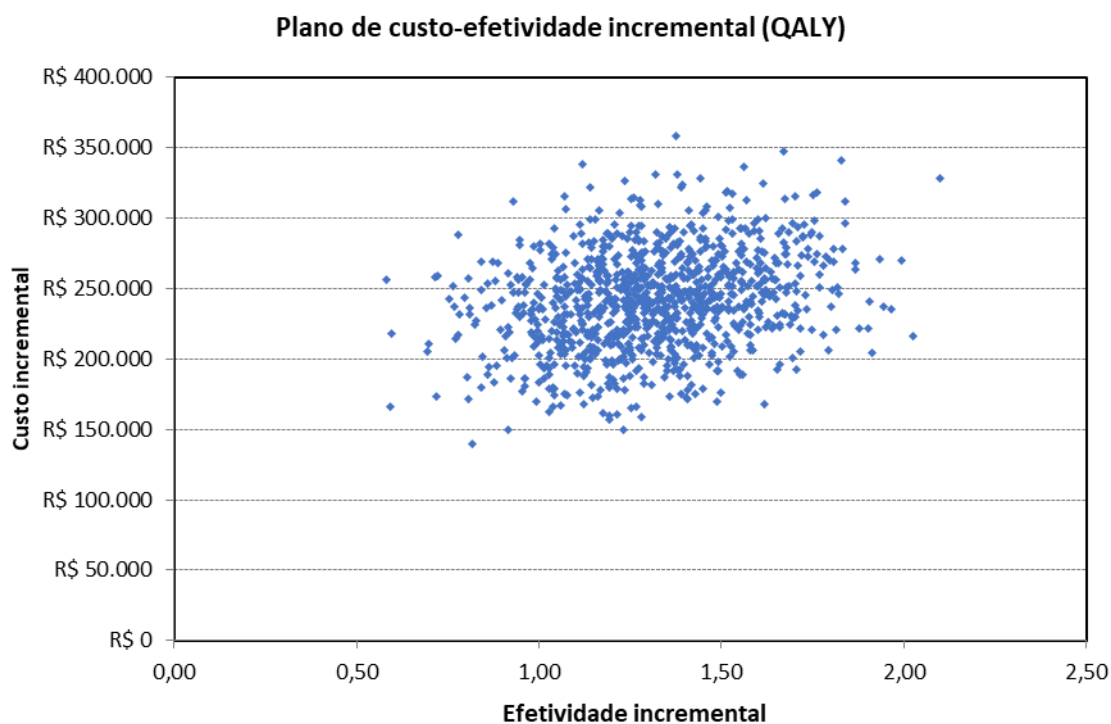


Figura 8. Plano de custo-efetividade incremental: QALY (osimertinibe vs. pemetrexede + cisplatina).

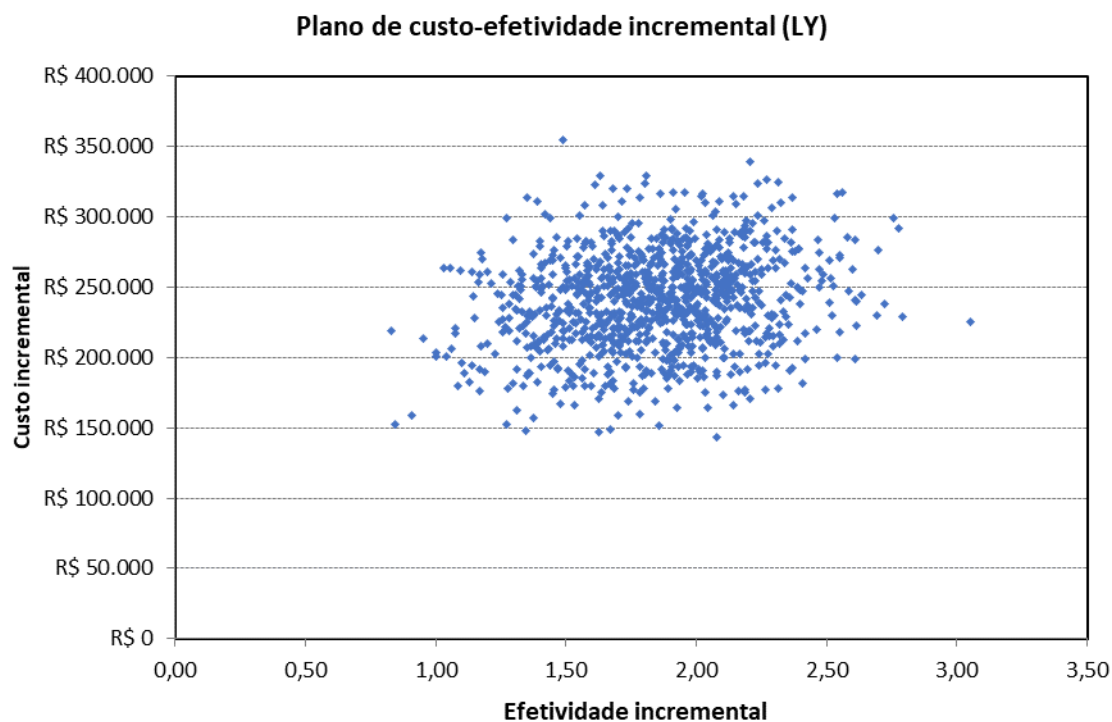


Figura 9. Plano de custo-efetividade incremental: LY (osimertinibe vs. pemetrexede + cisplatina).

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística mostraram que 100% dos resultados permaneceram no quadrante 1, onde o TAGRISSO® (osimertinibe) apresentou maior custo com ganho em QALY e LY quando comparado ao pemetrexede + cisplatina.

Osimertinibe versus bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina

A Figura 10 e Figura 11 a seguir apresenta os resultados da análise de sensibilidade probabilística da comparação de osimertinibe *versus* bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina:

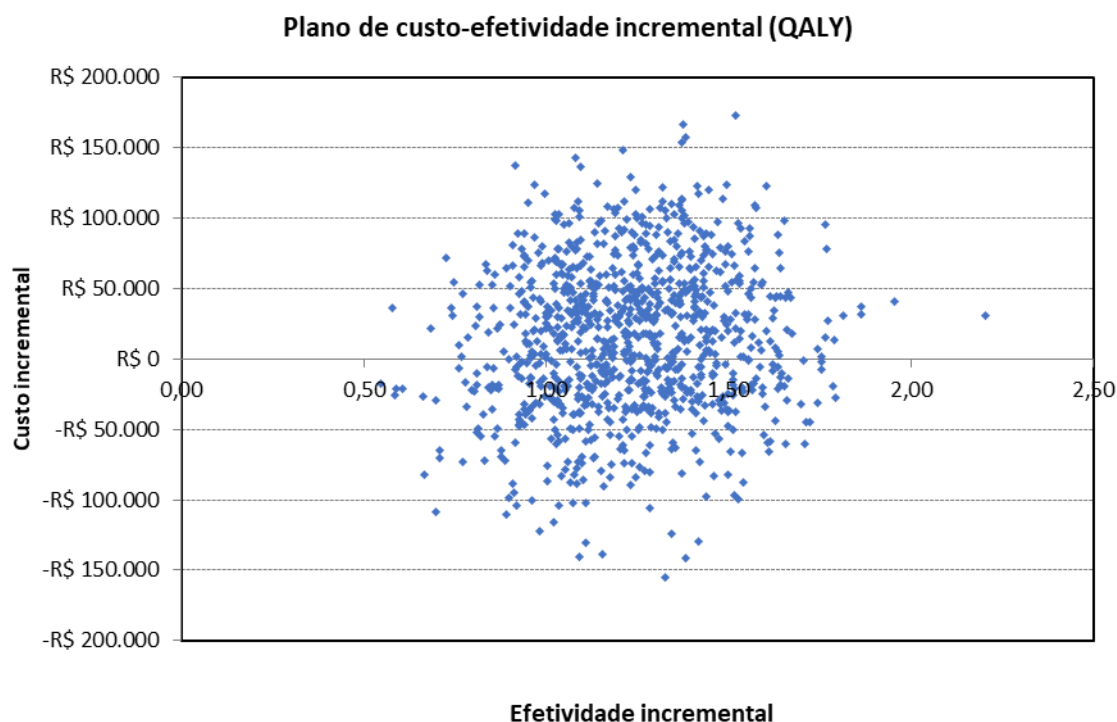


Figura 10. Plano de custo-efetividade incremental: QALY (osimertinibe vs. bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina).

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística mostraram que 59,9% dos resultados permaneceram no quadrante 1, onde o TAGRISSO® (osimertinibe) apresentou maior custo com ganho em QALY quando comparado ao bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina. Além disso, 40,1 % dos resultados apresentaram menor custo e ganho em QALY.

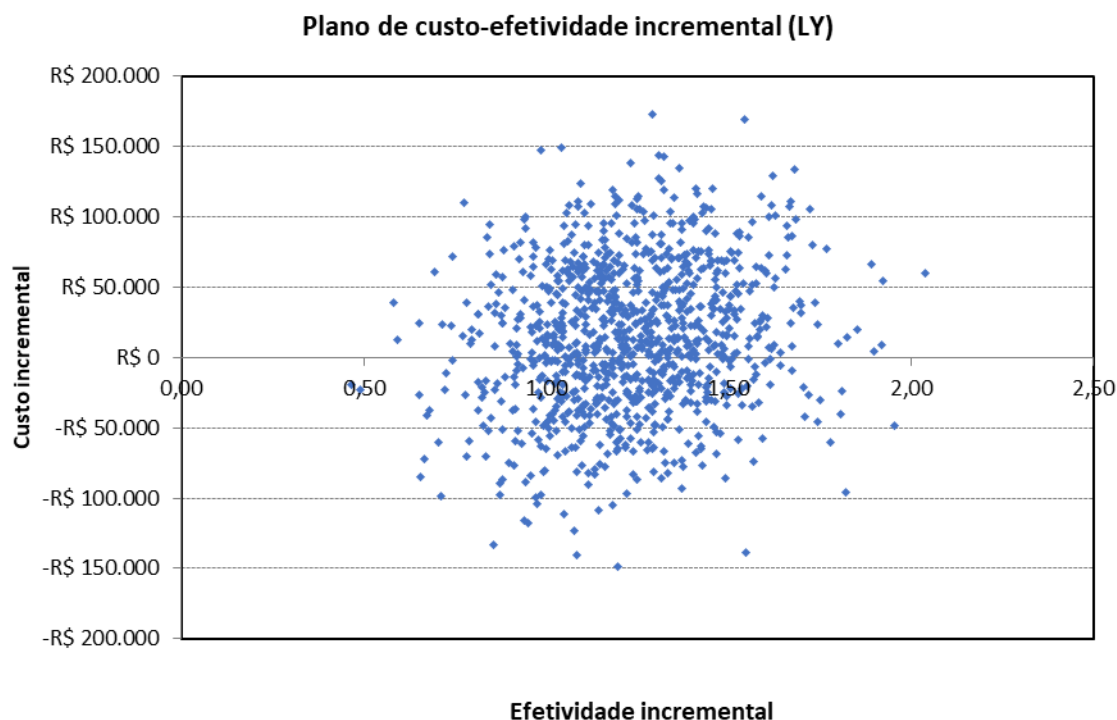


Figura 11. Plano de custo-efetividade incremental: LY (osimertinibe vs. bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina).

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística mostraram que 61,5% dos resultados permaneceram no quadrante 1, onde o TAGRISSO® (osimertinibe) apresentou maior custo com ganho em LY quando comparado ao bevacizumabe + paclitaxel + cisplatina. Além disso, 38,5% dos resultados apresentaram menor custo e ganho em LY.

2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso do TAGRISSO® (osimertinibe) no tratamento de segunda linha (terceira etapa) de CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação EGFR-T790M positiva, foi avaliado por meio de um modelo de custo-efetividade, comparado à QT, pemetrexede associada a cisplatina e a associação de bevacizumabe, paclitaxel e cisplatina.

Os resultados da análise de custo-efetividade indicam que o osimertinibe demonstra aumento significativo nos desfechos de anos de vida (LY) e anos de vida ajustados a qualidade (QALY) a favor do osimertinibe quando comparado a pemetrexede + cisplatina, porém com um custo superior, apresentando uma RCEI de R\$ 133,27 mil e R\$ 186,99 mil, respectivamente. Na comparação com bevacizumabe + paclitaxel + cisplatin, além de ganhos em LY e QALY, o osimertinibe apresentou economia de recursos. Todos os 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 segunda linha com eficácia superior as quimioterapias de segunda linha e segura para pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação EGFR-T790M positiva

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, Leigh 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 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.
14. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;[Epub ahead of print].
15. Herbst RS, O’Neill VJ, Fehrenbacher L, Belani CP, Bonomi PD, Hart L, et al. Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 20;25(30):4743–50.
16. AstraZeneca. AZD9291 Versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (AURA3) [Internet]. *Clinical Trials*. 2016. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02151981?term=osimertinib&rank=20>

17. Ministério da Saúde. Brasil. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [Internet]. 2018. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/cmmed>
18. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil [Internet]. [cited 2015 Feb 26]. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_encaa/defaultta bpdf_brasil.shtm
19. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Tipos de Câncer: Pulmão [Internet]. 2018. Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pulmao/definicao+>
20. Simpro informações e soluções em saúde. Revista Simpro Hospitalar. 2016.
21. Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos - CBHPM. AMB; 2016.
22. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). IBGE | Séries Estatísticas & Séries Históricas [Internet]. [cited 2018 May 29]. Available from: <http://seriesestatisticas.ibge.gov.br/series.aspx?vcodigo=SCN55&%3Bt=produto>

ANEXO 1. DETALHAMENTO DE CUSTOS DO MODELO

Eventos adversos

DIARREIA grau 3 e 4

TRATAMENTO HOSPITALAR	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Diária em enfermaria	95%	3	R\$ 468,38	R\$ 1.334,88	Calculado	-
Diária em UTI	5%	3	R\$ 2.136,69	R\$ 320,50	Calculado	-
Hemograma	100%	3	R\$ 17,02	R\$ 51,05	CBHPM 5ª edição	4.03.04.36-1
Glicose	100%	3	R\$ 7,67	R\$ 23,00	CBHPM 5ª edição	4.03.02.04-0
Ureia	100%	3	R\$ 7,67	R\$ 23,00	CBHPM 5ª edição	4.03.02.58-0
Creatinina	100%	3	R\$ 7,67	R\$ 23,00	CBHPM 5ª edição	4.03.01.63-0
Sódio	100%	3	R\$ 7,67	R\$ 23,00	CBHPM 5ª edição	4.03.02.42-3
Potássio	100%	3	R\$ 7,67	R\$ 23,00	CBHPM 5ª edição	4.03.02.31-8
ECG	100%	3	R\$ 49,27	R\$ 147,81	CBHPM 5ª edição	4.01.01.01-0
Ringer com lactato 1000 ml	100%	6	R\$ 9,90	R\$ 59,40	CMED 05/2018, PF18%	509506104155416
Loperamida 12mg/dia	100%	18	R\$ 0,25	R\$ 4,44	CMED 05/2018, PF18%	517610202118114
TRATAMENTO AMBULATORIAL	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 91,65	R\$ 183,30	CBHPM 5ª edição	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	2	R\$ 17,02	R\$ 34,03	CBHPM 5ª edição	4.03.04.36-1
Glicose	100%	2	R\$ 7,67	R\$ 15,33	CBHPM 5ª edição	4.03.02.04-0
Ureia	100%	2	R\$ 7,67	R\$ 15,33	CBHPM 5ª edição	4.03.02.58-0
Creatinina	100%	2	R\$ 7,67	R\$ 15,33	CBHPM 5ª edição	4.03.01.63-0
Sódio	100%	2	R\$ 7,67	R\$ 15,33	CBHPM 5ª edição	4.03.02.42-3
Potássio	100%	2	R\$ 7,67	R\$ 15,33	CBHPM 5ª edição	4.03.02.31-8
ECG	50%	1	R\$ 49,27	R\$ 24,64	CBHPM 5ª edição	4.01.01.01-0
CUSTO TOTAL - Diarreia Grau 2				R\$ 2.351,71		

Nausea/Vômito

TRATAMENTO HOSPITALAR	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalização em enfermaria	60%	1	R\$ 468,38	R\$ 281,03	Calculado	-
Hemograma	60%	1	R\$ 17,02	R\$ 10,21	CBHPM 5ª edição	4.03.04.36-1
Glicose	60%	1	R\$ 7,67	R\$ 4,60	CBHPM 5ª edição	4.03.02.04-0
Lipidograma	60%	1	R\$ 64,99	R\$ 38,99	CBHPM 5ª edição	4.03.02.75-0
Pré-albumina	60%	1	R\$ 42,34	R\$ 25,40	CBHPM 5ª edição	4.03.02.32-6
Sódio	60%	1	R\$ 7,67	R\$ 4,60	CBHPM 5ª edição	4.03.02.42-3
Potássio	60%	1	R\$ 7,67	R\$ 4,60	CBHPM 5ª edição	4.03.02.31-8
Calcio	60%	1	R\$ 7,67	R\$ 4,60	CBHPM 5ª edição	4.03.01.40-0
Fosfato	60%	1	R\$ 7,67	R\$ 4,60	CBHPM 5ª edição	4.03.01.93-1
Magnésio	60%	1	R\$ 7,67	R\$ 4,60	CBHPM 5ª edição	4.03.02.23-7
Avaliação clínica diária enteral	60%	1	R\$ 91,65	R\$ 54,99	CBHPM 5ª edição	2.02.01.10-9
Colocação de sonda enteral	10%	1	R\$ 91,65	R\$ 9,17	CBHPM 5ª edição	3.10.03.20-6
Sonda de nutrição enteral	10%	1	R\$ 50,00	R\$ 5,00	Revista SIMPRO	65604
Avaliação clínica diária parenteral	10%	1	R\$ 148,20	R\$ 14,82	CBHPM 5ª edição	2.02.01.11-7
Ondansetrona (8mg/4ml)	60%	3	R\$ 13,98	R\$ 25,16	CMED 05/2018, PF18%	504106602157418
Dexametasona 12mg	60%	1	R\$ 9,24	R\$ 5,54	CMED 05/2018, PF18%	508303316133111
Omeprazol 40mg	60%	1	R\$ 2,89	R\$ 1,74	CMED 05/2018, PF18%	528515050127506
Metoclopramida 10mg	60%	3	R\$ 0,36	R\$ 0,64	CMED 05/2018, PF18%	502809802110316
Bromoprida 20mg	60%	1	R\$ 1,09	R\$ 0,65	CMED 05/2018, PF18%	528522304119117
TRATAMENTO AMBULATORIAL	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 91,65	R\$ 183,30	CBHPM 5ª edição	1.01.01.01-2
Avaliação nutricional	100%	2	R\$ 91,65	R\$ 183,30	CBHPM 5ª edição	2.01.01.07-4
Hemograma	100%	2	R\$ 17,02	R\$ 34,03	CBHPM 5ª edição	4.03.04.36-1
Glicose	100%	2	R\$ 7,67	R\$ 15,33	CBHPM 5ª edição	4.03.02.04-0
Sódio	100%	2	R\$ 7,67	R\$ 15,33	CBHPM 5ª edição	4.03.02.42-3
Potássio	100%	2	R\$ 7,67	R\$ 15,33	CBHPM 5ª edição	4.03.02.31-8
CUSTO TOTAL - Náusea/Vômito				R\$ 947,57		

Diminuição do apetite

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 91,65	R\$ 183,30	CBHPM 5ª edição	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	1	R\$ 17,02	R\$ 17,02	CBHPM 5ª edição	4.03.04.36-1
Glicose	100%	1	R\$ 7,67	R\$ 7,67	CBHPM 5ª edição	4.03.02.04-0
Pré-albumina	100%	1	R\$ 42,34	R\$ 42,34	CBHPM 5ª edição	4.03.02.32-6
Sódio	100%	1	R\$ 7,67	R\$ 7,67	CBHPM 5ª edição	4.03.02.42-3
Potássio	100%	1	R\$ 7,67	R\$ 7,67	CBHPM 5ª edição	4.03.02.31-8
Calcio	100%	1	R\$ 7,67	R\$ 7,67	CBHPM 5ª edição	4.03.01.40-0
Fosfato	100%	1	R\$ 7,67	R\$ 7,67	CBHPM 5ª edição	4.03.01.93-1
Magnésio	100%	1	R\$ 7,67	R\$ 7,67	CBHPM 5ª edição	4.03.02.23-7
TC abdome	20%	1	R\$ 1.006,43	R\$ 201,29	CBHPM 5ª edição	4.10.01.09-5
EDA	20%	1	R\$ 501,81	R\$ 100,36	CBHPM 5ª edição	4.02.01.12-0
CUSTO TOTAL				R\$ 590,30		

Trombocitopenia

TRATAMENTO AMBULATORIAL	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	3	R\$ 91,65	R\$ 274,95	CBHPM 5ª edição	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	2	R\$ 17,02	R\$ 34,03	CBHPM 5ª edição	4.03.04.36-1
Plaquetas	100%	2	R\$ 48,26	R\$ 96,53	CBHPM 5ª edição	4.03.04.92-2
Transfusão de plaquetas	60%	3	R\$ 2.222,45	R\$ 4.000,41	Calculado	4.04.03.17-3
CUSTO TOTAL - Trombocitopenia				R\$ 4.405,92		

Fadiga

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 91,65	R\$ 183,30	CBHPM 5ª edição	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	1	R\$ 17,02	R\$ 17,02	CBHPM 5ª edição	4.03.04.36-1
Glicose	100%	1	R\$ 7,67	R\$ 7,67	CBHPM 5ª edição	4.03.02.04-0
Ureia	100%	1	R\$ 7,67	R\$ 7,67	CBHPM 5ª edição	4.03.02.58-0
VHS	60%	1	R\$ 7,67	R\$ 4,60	CBHPM 5ª edição	4.03.04.37-0
Proteína C reativa	100%	1	R\$ 22,83	R\$ 22,83	CBHPM 5ª edição	4.03.07.64-6
ECG	100%	1	R\$ 49,27	R\$ 49,27	CBHPM 5ª edição	4.01.01.01-0
Ecocardiograma	100%	1	R\$ 465,50	R\$ 465,50	CBHPM 5ª edição	4.09.01.10-6
Radiografia tórax	100%	1	R\$ 65,54	R\$ 65,54	CBHPM 5ª edição	4.08.05.02-6
CUSTO TOTAL - Fadiga				R\$ 823,38		

Anemia

TRATAMENTO AMBULATORIAL	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	3	R\$ 91,65	R\$ 274,95	CBHPM 5ª edição	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	3	R\$ 17,02	R\$ 51,05	CBHPM 5ª edição	4.03.04.36-1
Concentrados de hemácias	100%	3	R\$ 4.024,53	R\$ 12.073,59	Calculado	4.04.02.04-5
TRATAMENTO HOSPITALAR	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Diária em enfermaria	50%	3	R\$ 468,38	R\$ 702,57	Calculado	-
Hemograma	50%	3	R\$ 17,02	R\$ 25,53	CBHPM 5ª edição	4.03.04.36-1
Gasometria	50%	3	R\$ 35,89	R\$ 53,83	CBHPM 5ª edição	4.03.02.01-6
Concentrados de hemácias	50%	3	R\$ 4.024,53	R\$ 6.036,80	Calculado	4.04.02.04-5
CUSTO TOTAL - Anemia				R\$ 19.218,32		

Dispneia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 91,65	R\$ 183,30	CBHPM 5ª edição	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	1	R\$ 17,02	R\$ 17,02	CBHPM 5ª edição	4.03.04.36-1
Glicose	100%	1	R\$ 7,67	R\$ 7,67	CBHPM 5ª edição	4.03.02.04-0
Ureia	100%	1	R\$ 7,67	R\$ 7,67	CBHPM 5ª edição	4.03.02.58-0
VHS	100%	1	R\$ 7,67	R\$ 7,67	CBHPM 5ª edição	4.03.04.37-0
Proteína C reativa	100%	1	R\$ 22,83	R\$ 22,83	CBHPM 5ª edição	4.03.07.64-6
ECG	100%	1	R\$ 49,27	R\$ 49,27	CBHPM 5ª edição	4.01.01.01-0
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 465,50	R\$ 232,75	CBHPM 5ª edição	4.09.01.10-6
Radiografia tórax	100%	1	R\$ 65,54	R\$ 65,54	CBHPM 5ª edição	4.08.05.02-6
TC tórax	100%	1	R\$ 661,33	R\$ 661,33	CBHPM 5ª edição	4.10.01.07-9
CUSTO TOTAL				R\$ 1.255,03		

Neutropenia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 91,65	R\$ 274,95	CBHPM 5ª edição	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	2	R\$ 17,02	R\$ 34,03	CBHPM 5ª edição	4.03.04.36-1
Coagulograma	100%	2	R\$ 48,26	R\$ 96,53	CBHPM 5ª edição	4.03.04.92-2
VHS	50%	2	R\$ 7,67	R\$ 7,67	CBHPM 5ª edição	4.03.04.37-0
Proteína C reativa	100%	2	R\$ 22,83	R\$ 45,65	CBHPM 5ª edição	4.03.07.64-6
Hemocultura	100%	2	R\$ 44,60	R\$ 89,20	CBHPM 5ª edição	4.03.10.24-8
Radiografia de tórax	100%	2	R\$ 65,54	R\$ 131,08	CBHPM 5ª edição	4.08.05.02-6
TC de tórax	50%	1	R\$ 661,33	R\$ 330,67	CBHPM 5ª edição	4.10.01.07-9
ECG	100%	1	R\$ 49,27	R\$ 49,27	CBHPM 5ª edição	4.01.01.01-0
EAS	100%	1	R\$ 16,38	R\$ 16,38	CBHPM 5ª edição	4.03.11.21-0
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 465,50	R\$ 232,75	CBHPM 5ª edição	4.09.01.10-6
Cultura de urina	100%	1	R\$ 35,54	R\$ 35,54	CBHPM 5ª edição	4.03.10.21-3

TOTAL				R\$ 1.343,71		
--------------	--	--	--	---------------------	--	--

Dor (muscular e costas)

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Diária em hospital-dia	50%	1	R\$ 120,00	R\$ 60,00	Planserv 09/2010	71.00.108-1
Consulta médica	100%	2	R\$ 91,65	R\$ 183,30	CBHPM 5ª edição	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	1	R\$ 17,02	R\$ 17,02	CBHPM 5ª edição	4.03.04.36-1
Radiografia coluna	100%	1	R\$ 69,90	R\$ 69,90	CBHPM 5ª edição	4.08.02.05-1
TC coluna	60%	1	R\$ 526,34	R\$ 315,81	CBHPM 5ª edição	4.10.01.12-5
CUSTO TOTAL				R\$ 646,02		

Custo dos estados do modelo (Doença estável, Progressão da doença e Fim de vida).

Doença estável

Procedimentos ambulatoriais	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com clínico geral	100%	2	R\$ 91,65	R\$ 183,30	CBHPM 5ª edição	1.01.01.01-2
Consulta com especialista	100%	6	R\$ 91,65	R\$ 549,90	CBHPM 5ª edição	1.01.01.01-2
Fisioterapia respiratória	30%	10	R\$ 43,27	R\$ 129,81	CBHPM 5ª edição	2.01.03.22-0
Imunohistoquímica	100%	1	R\$ 596,85	R\$ 596,85	CBHPM 5ª edição	4.05.01.13-2
Hemograma	100%	4	R\$ 17,02	R\$ 68,07	CBHPM 5ª edição	4.03.04.36-1
Glicose	100%	4	R\$ 7,67	R\$ 30,66	CBHPM 5ª edição	4.03.02.04-0
Ureia	100%	4	R\$ 7,67	R\$ 30,66	CBHPM 5ª edição	4.03.02.58-0
Creatinina	100%	4	R\$ 7,67	R\$ 30,66	CBHPM 5ª edição	4.03.01.63-0
Sódio	100%	4	R\$ 7,67	R\$ 30,66	CBHPM 5ª edição	4.03.02.42-3
Potássio	100%	4	R\$ 7,67	R\$ 30,66	CBHPM 5ª edição	4.03.02.31-8
Transaminase glutamico-piruvica (ALT)	100%	4	R\$ 14,11	R\$ 56,45	CBHPM 5ª edição	4.03.02.50-4
Glutamico-oxalacetica (AST)	100%	4	R\$ 14,11	R\$ 56,45	CBHPM 5ª edição	4.03.02.51-2
Fosfatase Alcalina	100%	4	R\$ 14,11	R\$ 56,45	CBHPM 5ª edição	4.03.01.88-5
Gama GT	100%	4	R\$ 14,11	R\$ 56,45	CBHPM 5ª edição	4.03.01.99-0
Bilirrubinas	100%	4	R\$ 7,67	R\$ 30,66	CBHPM 5ª edição	4.03.01.39-7
Tempo de protrombina	50%	4	R\$ 11,15	R\$ 22,30	CBHPM 5ª edição	4.03.04.59-0
Radiografia de tórax (PA e perfil)	100%	4	R\$ 65,54	R\$ 262,15	CBHPM 5ª edição	4.08.05.02-6
Tomografia computadorizada de tórax	100%	2	R\$ 661,33	R\$ 1.322,66	CBHPM 5ª edição	4.10.01.07-9
Tomografia computadorizada de abdome	100%	2	R\$ 1.006,43	R\$ 2.012,85	CBHPM 5ª edição	4.10.01.09-5
Tomografia computadorizada de crânio	100%	1	R\$ 584,94	R\$ 584,94	CBHPM 5ª edição	4.10.01.01-0
RNM de tórax	30%	1	R\$ 1.303,18	R\$ 390,95	CBHPM 5ª edição	4.11.01.12-0
USG de tórax	30%	1	R\$ 117,47	R\$ 35,24	CBHPM 5ª edição	4.09.01.04-1
Cintilografia óssea	100%	1	R\$ 397,09	R\$ 397,09	CBHPM 5ª edição	4.07.06.01-0
PET-TC	30%	1	R\$ 1.235,72	R\$ 370,71	CBHPM 5ª edição	4.10.01.22-2
Procedimento cirúrgico	15%	1	R\$ 8.415,59	R\$ 1.262,34	Planserv	85.50. 508-5

Procedimentos intra-hospitalares	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalizações imprevistas	10%	10	R\$ 468,38	R\$ 468,38	Calculado	-
Visitas UTI	5%	10	R\$ 2.136,69	R\$ 1.068,34	Calculado	-
Visitas à emergência	10%	10	R\$ 460,06	R\$ 460,06	Planserv	71.00.118-1
CUSTO TOTAL				R\$ 10.595,75		

Progressão da doença

Procedimentos ambulatoriais	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com clínico geral	100%	4	R\$ 91,65	R\$ 366,60	CBHPM 5ª edição	1.01.01.01-2
Consulta com especialista	100%	8	R\$ 91,65	R\$ 733,20	CBHPM 5ª edição	1.01.01.01-2
Fisioterapia motora	40%	6	R\$ 34,75	R\$ 83,40	CBHPM 5ª edição	2.01.03.11-5
Fisioterapia respiratória	50%	8	R\$ 43,27	R\$ 173,07	CBHPM 5ª edição	2.01.03.22-0
Imunohistoquímica	100%	1	R\$ 596,85	R\$ 596,85	CBHPM 5ª edição	4.05.01.13-2
Hemograma	100%	4	R\$ 17,02	R\$ 68,07	CBHPM 5ª edição	4.03.04.36-1
Glicose	100%	4	R\$ 7,67	R\$ 30,66	CBHPM 5ª edição	4.03.02.04-0
Ureia	100%	4	R\$ 7,67	R\$ 30,66	CBHPM 5ª edição	4.03.02.58-0
Creatinina	100%	4	R\$ 7,67	R\$ 30,66	CBHPM 5ª edição	4.03.01.63-0
Sódio	100%	4	R\$ 7,67	R\$ 30,66	CBHPM 5ª edição	4.03.02.42-3
Potássio	100%	4	R\$ 7,67	R\$ 30,66	CBHPM 5ª edição	4.03.02.31-8
Transaminase glutâmico-piruvica (ALT)	100%	4	R\$ 14,11	R\$ 56,45	CBHPM 5ª edição	4.03.02.50-4
Glutâmico-oxalacética (AST)	100%	4	R\$ 14,11	R\$ 56,45	CBHPM 5ª edição	4.03.02.51-2
Fosfatase Alcalina	100%	4	R\$ 14,11	R\$ 56,45	CBHPM 5ª edição	4.03.01.88-5
Gama GT	100%	4	R\$ 14,11	R\$ 56,45	CBHPM 5ª edição	4.03.01.99-0
Bilirrubinas	100%	4	R\$ 7,67	R\$ 30,66	CBHPM 5ª edição	4.03.01.39-7
Tempo de protrombina	50%	4	R\$ 11,15	R\$ 22,30	CBHPM 5ª edição	4.03.04.59-0
Tomografia computadorizada de tórax	100%	3	R\$ 661,33	R\$ 1.984,00	CBHPM 5ª edição	4.10.01.07-9
PET-TC	100%	3	R\$ 1.235,72	R\$ 3.707,15	CBHPM 5ª edição	4.10.01.22-2
Procedimento cirúrgico	10%	1	R\$ 8.415,59	R\$ 841,56	Planserv	85.50. 508-5
Radioterapia paliativa (por campo)	90%	2	R\$ 733,70	R\$ 1.320,66	CBHPM 5ª edição	4.12.01.30-2

Transfusão sanguínea	10%	1	R\$ 4.024,53	R\$ 402,45	Calculado	-
Oxigenoterapia mensal	5%	5475	R\$ 11,00	R\$ 3.011,25	Operadora	-
Infusão (cateter)	50%	12	R\$ 72,84	R\$ 437,04	Calculado	-
Procedimentos intra-hospitalares	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalizações imprevistas	15%	12	R\$ 468,38	R\$ 843,08	Calculado	-
Visitas UTI	8%	12	R\$ 2.136,69	R\$ 2.051,22	Calculado	-
Visitas à emergência	20%	12	R\$ 460,06	R\$ 1.104,14	Planserv	71.00.118-1
CUSTO TOTAL				R\$ 18.155,84		

Fim da vida

TRATAMENTO HOSPITALAR	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Diária em enfermaria	100%	5	R\$ 468,38	R\$ 2.341,90	Calculado	-
Diária em UTI	100%	5	R\$ 2.136,69	R\$ 10.683,43	Calculado	-
Traqueostomia	20%	1	R\$ 631,62	R\$ 126,32	Planserv	85.50.303-5
Hemograma	100%	5	R\$ 17,02	R\$ 85,09	CBHPM 5ª edição	4.03.04.36-1
Glicose	100%	5	R\$ 7,67	R\$ 38,33	CBHPM 5ª edição	4.03.02.04-0
Ureia	100%	5	R\$ 7,67	R\$ 38,33	CBHPM 5ª edição	4.03.02.58-0
Coagulograma	100%	5	R\$ 48,26	R\$ 241,32	CBHPM 5ª edição	4.03.04.92-2
Creatinina	100%	5	R\$ 21,08	R\$ 105,41	CBHPM 5ª edição	4.03.01.64-8
CK MB	30%	1	R\$ 42,34	R\$ 12,70	CBHPM 5ª edição	4.03.01.66-4
Troponina	30%	1	R\$ 64,99	R\$ 19,50	CBHPM 5ª edição	4.03.02.57-1
Mioglobina	0%	1	R\$ 64,99	R\$ 0,00	CBHPM 5ª edição	4.03.02.24-5
ECG	100%	5	R\$ 49,27	R\$ 246,35	CBHPM 5ª edição	4.01.01.01-0
Ecocardiograma	20%	1	R\$ 465,50	R\$ 93,10	CBHPM 5ª edição	4.09.01.10-6
Hemocultura	50%	1	R\$ 44,60	R\$ 22,30	CBHPM 5ª edição	4.03.10.24-8
Radiografia de tórax	50%	5	R\$ 65,54	R\$ 163,85	CBHPM 5ª edição	4.08.05.02-6
Tomografia computadorizada	60%	1	R\$ 661,33	R\$ 396,80	CBHPM 5ª edição	4.10.01.07-9
Gasometria	90%	10	R\$ 35,89	R\$ 323,00	CBHPM 5ª edição	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
Prova de função pulmonar	40%	1	R\$ 146,97	R\$ 58,79	CBHPM 5ª edição	4.01.05.02-4
Espirometria	40%	1	R\$ 169,09	R\$ 67,64	CBHPM 5ª edição	4.01.05.07-5
Enoxaparina	100%	7	R\$ 102,90	R\$ 720,27	CMED 05/2018, PF18%	7896014670925
TOTAL - Tratamento Hospitalar				R\$ 15.977,33		