

Afatinibe (Giotrif®) no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células, com histologia escamosa, localmente avançado ou metastático, em progressão após o tratamento com quimioterapia baseada em platina.

Parte III

Avaliação do Impacto Orçamentário

São Paulo, abril de 2019

ÍNDICE DO DOCUMENTO

SUMÁRIO EXECUTIVO	3
1. APRESENTAÇÃO.....	7
2. DEFINIÇÕES E PRESSUPOSTOS	8
3. DESCRIÇÃO DO MODELO	10
4. PARÂMETROS DO MODELO	13
4.1. Estimativa populacional	13
4.2. Incidência de câncer de pulmão.....	13
4.3. Tratamento quimioterápico	14
4.4. Sumário das estimativas da população.....	15
4.5. Estimativa de custos.....	17
4.6. Estimativa de uso das tecnologias correntes e da adoção do afatinibe	19
5. RESULTADOS	21
5.1. Modelo 1 – Análise principal.....	21
5.2. Modelo 1 – Análise de sensibilidade.....	23
5.3. Modelo 2 – Análise principal.....	29
5.4. Modelo 2 – Análise de sensibilidade.....	31
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	37
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

SUMÁRIO EXECUTIVO

Proposta de cobertura:

O presente documento tem finalidade de subsidiar a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) sobre a decisão de inclusão do afatinibe na atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. A proposta é que o afatinibe seja coberto para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC), com histologia escamosa, localmente avançado ou metastático, em progressão após o tratamento com quimioterapia baseada em platina.

Descrição da doença:

Atualmente a neoplasia de pulmão representa a causa mais importante de óbito por câncer no Brasil, com mais de 230.000 óbitos ocorrendo entre 2007 e 2016. A estimativa de novos casos de câncer de pulmão no Brasil para 2018 é de 31.270. O CPNPC corresponde a cerca de 80 a 85% das neoplasias pulmonares, com o tipo escamoso correspondendo a cerca de 40% deles. Cerca de 80% dos pacientes são diagnosticados já com tumores avançados, os quais possuem evolução agressiva e sobrevida de poucos meses se não tratado.

Abordagem terapêutica:

Estão cobertas pelo Rol vigente da ANS quimioterapia parenteral, sendo comumente utilizados regimes com platina associado a agente citotóxico (ex: docetaxel) como primeira linha de tratamento, podendo ser utilizado imunoterapia com pembrolizumabe associada ou em monoterapia. No caso de progressão, como segunda linha terapêutica para o tratamento do CPNPC escamoso pode ser utilizado o docetaxel (associado ou não ao ramucirumabe) ou a imunoterapia, caso não tenha sido utilizada como tratamento na primeira linha terapêutica. As alternativas terapêuticas para essa população são limitadas e não há cobertura para antineoplásicos orais, como o afatinibe, no Rol vigente.

Efetividade do afatinibe:

O afatinibe é um bloqueador potente, seletivo e irreversível da família ErbB. Através de uma ligação covalente, promove o bloqueio irreversível da sinalização de todos os homômeros e heterodímeros formados pelos membros da família ErbB: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 e ErbB4. Essa família de receptores está implicada no desenvolvimento do

carcinoma de células escamosas, com frequências variadas, mesmo na ausência de mutações do EGFR.

Apenas um ensaio clínico randomizado avaliou a efetividade do afatinibe na segunda linha do tratamento de CPNPC escamoso avançado. O estudo LUX-Lung 8 comparou o afatinibe a outro antineoplásico oral, o erlotinibe, em 795 pacientes. Nesse estudo houve maior sobrevida com o uso do afatinibe em comparação ao erlotinibe (7,9 vs. 6,8 meses; HR 0,81 [IC 95% 0,69-0,95]). Além disso, observou-se maior sobrevida livre de progressão, maior controle da doença e maior qualidade de vida. Em relação a eventos adversos, a taxa foi semelhante entre os dois grupos.

Não há estudos comparando a efetividade do afatinibe com placebo, tratamento de suporte ou outras quimioterapias como docetaxel ou, com imunoterapia. Em metanálise de comparações indiretas, o afatinibe mostrou aumento na sobrevida global quando comparado a placebo (HR 0,53 [ICr95% 0,39-0,73]), a docetaxel (HR 0,65 [ICr95% 0,45-0,93]) e ao gefitinibe (HR 0,60; ICr95% 0,42-0,85]), não mostrando diferença em relação ao nivolumabe ou ao ramucirumabe + docetaxel. O afatinibe mostrou-se inferior para o desfecho sobrevida livre de progressão quando comparado ao nivolumabe (HR 2,15 [ICr95% 1,35-3,44]) e ao ramucirumabe + docetaxel (HR 1,75 [ICr95% 1,12-2,73]). Em relação a taxa de eventos adversos, o afatinibe apresentou maior taxa de diarreia e de manifestações cutâneas (grau 3 ou superior) quando comparado às demais terapias. Em relação a neutropenia ou neutropenia febril, a incidência de eventos foi inferior ao docetaxel e ao ramucirumabe + docetaxel, sendo semelhante às demais terapias.

Avaliação econômica:

Foi realizado modelo de custo-efetividade adaptado para o contexto da saúde suplementar brasileira, avaliando as seguintes alternativas terapêuticas: afatinibe, docetaxel, erlotinibe, gefitinibe, nivolumabe, ramucirumabe + docetaxel e tratamento de suporte.

O tratamento com o afatinibe, em termos absolutos, resultou em sobrevida de 1,28 anos, equivalente a 0,79 anos de vida ajustados para qualidade (AVAQ). No modelo, o afatinibe foi o segundo fármaco com maior efetividade, somente inferior ao nivolumabe (1,01 vs. 0,79 AVAQs).

O custo estimado do tratamento com afatinibe foi de R\$ 26.448, sendo o segundo tratamento ativo com menor custo, apenas superior ao docetaxel (R\$ 20.918), porém é importante salientar que o custo mensal de tratamento com o afatinibe é menor do que o custo mensal de tratamento com o docetaxel. O custo mensal direto relacionado ao medicamento e à sua administração é de R\$ 4.898,41 com o afatinibe e de R\$ 6.487,14 com o docetaxel, contudo o fato da sobrevida ser maior com o uso do afatinibe resulta

em um maior custo absoluto para o afatinibe. Os tratamentos associados com maior custo absoluto foram o ramucirumabe + docetaxel e o nivolumabe, com custo de R\$ 281.118 e de R\$ 399.538 respectivamente.

Em relação a custo-efetividade, o afatinibe exerceu dominância sobre o erlotinibe, o gefitinibe e o ramucirumabe + docetaxel, uma vez que estava associado a maior efetividade e menores custos. Em relação ao docetaxel, apresentou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de aproximadamente R\$ 18.000/ano de vida ganho (AVG) e de R\$ 30.000/AVAQ, valores correspondentes a 0,6 e 0,9 vezes o PIB per capita brasileiro (R\$ 32.747 em 2018), podendo ser considerada uma estratégia custo-efetiva frente ao docetaxel, quando adotado esse limiar. Em relação ao nivolumabe, quando comparado ao afatinibe, sua RCEI foi de aproximadamente R\$ 1,2 milhões/AVG e de 1,7 milhões/AVAQ. Apesar da maior efetividade em termos clínicos, devido ao alto custo da terapia, a estratégia não pode ser considerada custo-efetiva, apesar de atualmente coberta pela saúde suplementar.

Em simulações de impacto orçamentário, a população-alvo candidata ao uso da terapia variou de 2.049 a 5.529 pacientes em um horizonte de 5 anos. Para o cenário principal, considerando uma taxa de utilização de 10 a 20% do afatinibe em substituição ao docetaxel e à imunoterapia, resultaria em economia aproximada de R\$ 98,7 milhões em cinco anos (equivalente a R\$ 0,96 por beneficiário ano, com idade acima de 40 anos). Adoção maior do afatinibe resultaria em maiores economias para o sistema uma vez que o custo é bastante inferior à imunoterapia. Caso venha a substituir apenas o docetaxel, a estimativa é que os custos permaneçam estáveis. Uma vez que as indicações para o uso do afatinibe são as mesmas das demais terapias, espera-se que possa ocupar espaço atualmente destinado ao docetaxel e à imunoterapia. Nos diferentes modelos simulados, o impacto orçamentário em 5 anos variou de um incremento de R\$ 2 milhões nos custos a uma economia de R\$ 174 milhões.

Considerações gerais:

O CPNPC escamoso possui necessidades não atendidas na saúde suplementar brasileira, havendo poucas alternativas disponíveis para o tratamento de segunda linha.

O afatinibe é um antineoplásico oral, tendo mostrado redução de mortalidade quando comparado a outro tratamento ativo (erlotinibe) nessa população. Sua efetividade frente a outras terapias pode ser avaliada apenas através de metanálise de comparações indiretas.

O afatinibe mostrou-se custo-efetivo frente às demais alternativas terapêuticas avaliadas, tomando por base um limiar de disposição a pagar de 1x o PIB per capita nacional. A imunoterapia, apesar de ser potencialmente mais efetiva, não é uma

alternativa custo-efetiva devido aos seus altos custos, resultando em RCEI superiores a R\$ 1 milhão por AVG ou AVAQ.

Em relação ao impacto orçamentário, apesar das incertezas relacionadas à adoção do afatinibe, sua cobertura, com razoável grau de certeza, resultaria em economia ou, pelo menos, manutenção dos custos na atenção do paciente com CPNPC escamoso na saúde suplementar.

1. APRESENTAÇÃO

A análise de impacto orçamentário (AIO) pode ser definida como a avaliação das consequências financeiras advindas da adoção de uma nova tecnologia em saúde, dentro de um determinado cenário de saúde com recursos finitos. Esse tipo de estudo é relevante para o planejamento orçamentário quando da incorporação de uma nova tecnologia no sistema de saúde. Para tanto, integra os seguintes elementos:

- O gasto atual com uma dada condição de saúde;
- A fração de indivíduos elegível para a nova intervenção;
- Os custos diretos da nova intervenção;
- Potenciais economias associadas ao uso da intervenção;
- O grau de inserção (velocidade de adoção) da mesma após sua incorporação.

Para o desenvolvimento da análise do impacto orçamentário, foram utilizadas as recomendações contidas na “Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil” e do *report* da ISPOR sobre princípios de boas práticas em avaliação do impacto orçamentário.[1, 2]

Nessa análise tentamos estimar as consequências financeiras na saúde suplementar brasileira que a cobertura do afatinibe na segunda linha do tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNCP) escamoso pós-progressão com a terapia a base de platina possa resultar.

2. DEFINIÇÕES E PRESSUPOSTOS

Utilizamos a perspectiva do sistema de saúde suplementar em abrangência nacional para estimar os custos médicos diretos da cobertura do afatinibe na segunda linha do tratamento do CPNPC escamoso, entre os anos de 2020 e 2024. O escopo do presente estudo de impacto orçamentário e os principais pressupostos adotados na sua realização são apresentados na tabela 1.

Tabela 1: Definições e pressupostos para o estudo do impacto orçamentário da incorporação do afatinibe

Definição ou Pressuposto	Descrição	Comentários
Perspectiva da análise	Sistema de saúde suplementar, abrangência nacional	Operadoras de planos de saúde
Custos incluídos	Custos médicos diretos com a cobertura do afatinibe sendo: <ul style="list-style-type: none"> Modelo 1: custos relacionados apenas com os medicamentos e infusões, considerando o período pré-progressão; Modelo 2: custos estimados com base no modelo de custo-efetividade (custos com medicamentos, acompanhamento clínico, complicações, para período pré e pós-progressão); 	Foram realizados dois modelos de impacto orçamentário independentes. Não foi aplicada taxa de desconto para os custos. No modelo 2 foram utilizados os dados considerando correção para meio de ciclo, enquanto que para o modelo 1 foram contabilizados os custos absolutos.
Horizonte temporal	5 anos	Projeções para os anos de 2020 a 2024, relatadas ano a ano
Comparadores	Cenário atual: custos dispendidos com as atuais opções terapêuticas (docetaxel associado ou não ao ramucirumabe e nivolumabe) Cenário alternativo: custos dispendidos em cenário no qual há a cobertura de docetaxel associado ou não a ramucirumabe, nivolumabe e afatinibe.	Apesar de outras imunoterapias estarem disponíveis, foi utilizado os custos com nivolumabe, sendo abordagem conservadora por se tratar do medicamento de menor custo da classe. Espera-se impacto financeiro superior com o uso das demais imunoterapias.
População-alvo	Pacientes do sistema de saúde suplementar com CPNPC escamoso avançado, que progrediram após primeira linha de tratamento com platina.	Para a população-alvo foram considerados os beneficiários com idade igual ou superior a 40 anos, uma vez que é incomum a ocorrência da condição em pacientes mais jovens.
Métodos para calcular o impacto orçamentário	Planilha eletrônica para cálculos determinísticos	—

Definição ou Pressuposto	Descrição	Comentários
Fontes de informações	Bases de dados e relatórios disponíveis publicamente. Dados publicados na literatura científica	Fontes de informações para cada parâmetro descritas na seção específica dos parâmetros
Apresentação de resultados	Impacto orçamentário apresentado em: (1) valor absoluto na saúde suplementar; (2) valor por beneficiário da faixa etária alvo (> 40 anos). Apresentado também dados relacionados ao consumo de medicamentos (número absoluto de ampolas ou comprimidos)	Utilizado valor monetário corrente.
Análises de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística levando em consideração modificação de: <ul style="list-style-type: none"> • Parâmetros populacionais • Taxa de adoção da tecnologia; 	Análises e parâmetros descritos nos tópicos de parâmetros da população e de estimativa de uso da tecnologia.

3. DESCRIÇÃO DO MODELO

O modelo baseia-se na comparação do cenário atual (de referência), no qual o afatinibe não é coberto pela saúde suplementar, com um cenário alternativo, no qual há possibilidade de uso do afatinibe.

Nesses dois cenários a população alvo é a mesma. Contudo, as diferenças nas intervenções (com diferentes preços e efetividade), resultam em diferentes custos.

Para abordar essa questão, construímos dois modelos independentes. O modelo 1, que consiste em uma análise mais frequente, considera apenas os custos diretos da tecnologia. O modelo 2 utiliza os parâmetros de custo estimados a partir do estudo de custo-efetividade apresentado na seção anterior dessa submissão. Os esquemas dos modelos 1 e 2 são apresentados nas figuras 1 e 2 respectivamente. Destacado em vermelho estão as principais diferenças na estrutura de ambos.

Figura 1: Estrutura do modelo 1 (baseado no custo das intervenções)

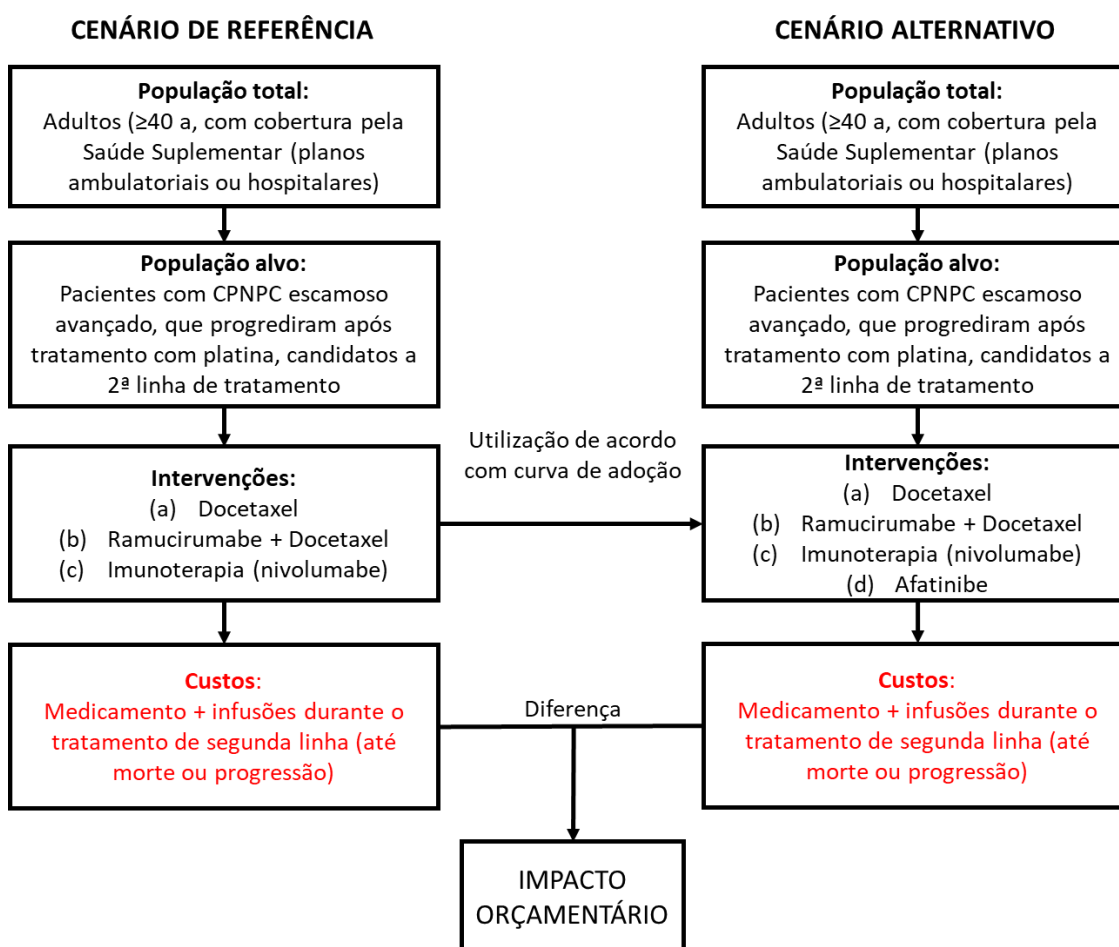
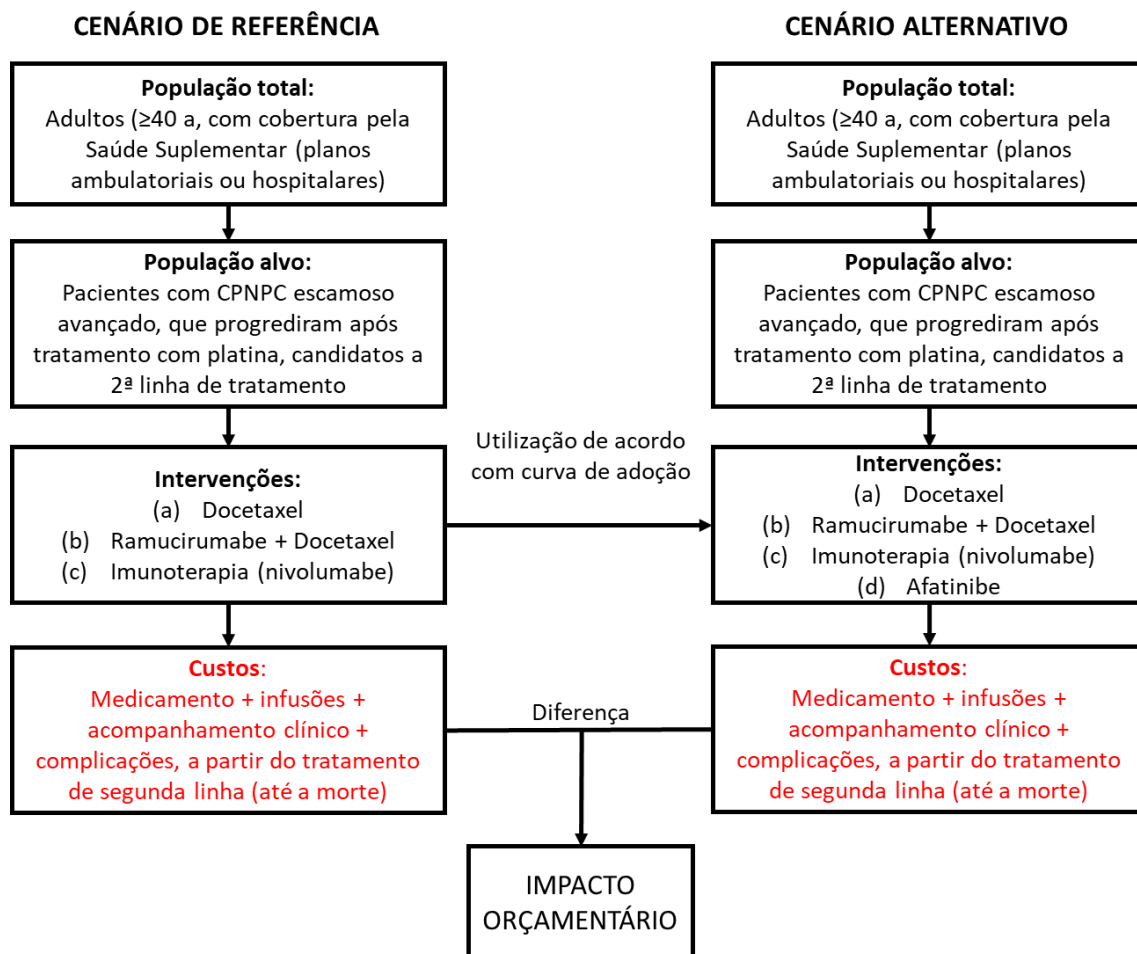


Figura 2: Estrutura do modelo 2 (baseado em modelo de custo-efetividade)



Ambos os modelos utilizam as mesmas populações fonte e alvo, e consideram as mesmas intervenções. Contudo o modelo 1 considera apenas o tratamento até a progressão, no qual o paciente é candidato ao uso do afatinibe ou de uma das suas alternativas. No modelo 2 são considerados também os custos pós-progressão, no qual o paciente não é mais candidato ao uso dessa tecnologia. Em relação aos custos, no modelo 1 são considerados apenas os custos diretos da medicação (custo do medicamento e da infusão, quando aplicável); no modelo 2 também são considerados custos relacionados ao acompanhamento clínico e às complicações. Apesar do modelo 2 ser mais abrangente, possui um maior número de pressupostos, sendo dependente de uma análise de custo-efetividade prévia. Modelos semelhantes ao modelo 1 são mais frequentes na avaliação de tecnologias em nosso meio, possuindo maior simplicidade e interpretação mais pragmática. As principais características dos modelos 1 e 2 são apresentadas na tabela 2, tendo suas diferenças principais salientadas.

Tabela 2: Principais características dos modelos 1 e 2.

Característica	Modelo 1	Modelo 2
População-alvo	Os dois modelos não diferem em relação à população-alvo	Os dois modelos não diferem em relação à população-alvo
Intervenções	Considera apenas o tratamento de segunda linha enquanto não há progressão (na qual o afatinibe é uma alternativa terapêutica a nivolumabe, docetaxel ou ramucirubabe + docetaxel)	Considera o custo do tratamento até a morte, considerando também custos pós-progressão (terceira linha terapêutica com docetaxel ou cuidados paliativos)
Custos	Considera apenas o custo com as intervenções (valor do medicamento e custo das infusões)	Considera os custos com as intervenções (medicamento e infusões), acompanhamento clínico e complicações das terapias
Fonte dos custos	Utiliza apenas o custo das intervenções	Necessita dos parâmetros gerados a partir de uma análise formal de custo-efetividade
Pontos fortes	Possui interpretação mais pragmática e permite fácil reanálise pelo avaliador com a alteração de parâmetros de custo do modelo	É mais abrangente já que considera não apenas os custos diretos das intervenções, mas também suas consequências
Limitações	Não considera as consequências de uma terapia, se limitando ao período na qual a tecnologia em análise é candidata ao uso	Possui interpretação menos pragmática. É dependente da robustez dos resultados de um estudo de custo-efetividade adequado. Para reanálise com modificação de custos depende de modificação do modelo de custo-efetividade

Entendemos que os dois modelos são complementares e seus resultados devem ser interpretados em conjunto, sendo ideal situações nas quais os resultados são semelhantes. Quando há diferença substancial nos resultados, o tomador de decisão deve escolher o modelo que mais se adequa às suas necessidades, e que permita também a comparabilidade com outras tecnologias cuja cobertura esteja sendo considerada.

4. PARÂMETROS DO MODELO

4.1. Estimativa populacional

Dada a epidemiologia do câncer de pulmão, e sua baixa frequência em pacientes jovens, estabelecemos como população alvo da tecnologia pacientes com idade igual ou superior a 40 anos.

O tamanho da população brasileira com 40 anos ou mais foi obtido a partir das projeções de tamanho populacional para os anos de 2020 a 2024 realizadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).[3]

A proporção de pacientes com idade de 40 anos ou mais com cobertura pela saúde suplementar foi estimada em 23,37%. Essa estimativa se baseia na razão do número de beneficiários com idade ≥ 40 anos em 2018, de acordo com ANS TabNet (18.516.396 beneficiários), com o tamanho da população brasileira ≥ 40 anos em 2018 de acordo com o IBGE (79.225.647 pessoas).[3, 4]

4.2. Incidência de câncer de pulmão

A incidência de câncer de pulmão foi estimada com base no total de casos novos em 2018 no Brasil, estimado em 31.270 casos de acordo com o INCA.[5] Esse valor foi dividido pela estimativa populacional de 2018 do IBGE para indivíduos com idade ≥ 40 anos (79.225.647 pessoas). Assim, a incidência estimada foi de 39,47 casos/ano a cada 100.000 habitantes ≥ 40 anos.

A proporção de casos de CPNPC foi estimada em 83,14%, baseado no estudo de Mascarenhas 2014, que revisou 338 casos de câncer de pulmão, identificando 281 casos de CPNPC, em um hospital privado brasileiro.[6] Essa estimativa está em linha com dados da literatura internacional, que estimam como 80 a 85% a proporção de CPNPC.[7]

A proporção de pacientes com CPNPC escamoso foi estimada em 39,4%, com base em nos dados reportados de 2008 a 2011 por Costa e colaboradores em 2016, principal registro de CPNPC do Brasil.[8]

A proporção estimada de pacientes com CPNPC avançado foi de 80%. Três estudos avaliaram a população da saúde suplementar brasileira, descrevendo a proporção de pacientes com estágios III-IV. Em Araujo 2014 foi de 80% (n=566), em Mascarenhas 2014 foi de 78% (n=338) e em Freitas foi de 88% (n=93).[6, 9, 10] Foi optado por utilizar a estimativa de Araujo 2014, uma vez que consiste no maior estudo, e na mediana das estimativas entre os três estudos identificados.[10]

4.3. Tratamento quimioterápico

Há poucas estimativas sobre a proporção de pacientes com CPNPC que são submetidos à primeira linha de tratamento e, subsequentemente, à segunda linha. Em geral, esses números correspondem de 30 a 50% dos pacientes, os quais permanecem vivos, progridem a doença e têm estado funcional adequado para receber a segunda linha de tratamento.[11-13] Utilizamos como estimativa para a análise 44,4%, com base em estudo europeu com 3506 pacientes com CPNPC, no qual, dos pacientes dos estágios III (incluindo IIIA e IIIB) e IV que não foram submetidos a cirurgia e que receberam quimioterapia, 44,4% dos pacientes estágio IV e 30,8% dos pacientes estágio III foram submetidos a tratamento de segunda linha com quimioterapia.[14] Não identificamos estimativas mais adequadas especificamente para CPNPC escamoso, sendo assim utilizado a estimativa para CPNPC geral.

Em relação a dados nacionais, Younes et al. coletaram dados referentes a 2.673 pacientes com CPNPC metastático tratados em dois centros oncológicos na cidade de São Paulo entre 1990 e 2008.[15] É interessante notar que 49% dos pacientes apresentavam índice de Karnofsky $\leq 70\%$, refletindo o acesso tardio a centros oncológicos especializados. A maioria dos pacientes (57,9%) foi tratada com quimioterapia de primeira linha, ao passo que a quimioterapia de segunda e terceira linha foi oferecida a 23,4% e 8,0% dos pacientes, respectivamente. Esses parâmetros não foram utilizados uma vez que não refletem a realidade de acesso da saúde suplementar brasileira, uma vez que refletem dados de 1990 a 2008, em instituições que atendem grande parcela de pacientes do SUS.[15]

Da mesma forma, há poucas informações relacionadas a proporção de pacientes que estão em vigência de tratamento que contém platina em primeira linha. É esperado que a taxa de uso varie bastante em diferentes locais (submetidos a diferentes protocolos clínicos e regimes de incorporação), além disso sofrem variação importante ao longo do tempo, em especial com os recentes avanços na terapia do CPNPC nos últimos anos. Há pouca disponibilidade de dados nacionais robustos. Younes et al, em estudo retrospectivo com dados entre 1990 e 2008 identificaram taxa de uso de platina de 61% em primeira linha;[15] Naime et al, por sua vez, observaram taxa de uso de 83,5%.[16] Em estudo europeu multicêntrico, de 1.218 pacientes submetidos a tratamento quimioterápico em primeira linha, 75,6% utilizaram regime com platina (variando de 66,3% a 95% entre os diferentes centros).[14] Não identificamos estimativas mais adequadas especificamente para CPNPC escamoso, sendo assim utilizado a estimativa para CPNPC geral. Esses parâmetros foram utilizados para a análise, sendo razoável para CPNPC escamoso, o qual se espera em nosso meio uma maioria utilizando regime com platina, enquanto alguns, com expressão aumentada de PD-L1, podem utilizar imunoterapia isolada (pembrolizumabe).

4.4. Sumário das estimativas da população

Resumo com todos os parâmetros utilizados no modelo estão disponíveis na tabela 3, assim como as estimativas utilizadas no cenário base e na análise de sensibilidade, além da fonte da informação.

Tabela 3: Parâmetros populacionais utilizados na análise do impacto orçamentário

Parâmetro	Estimativa	Análise de Sensibilidade	Fonte
População Brasil (≥40anos)	2020: 83.327.636 2021: 85.420.032 2022: 87.536.959 2023: 89.661.027 2024: 91.769.388	---	IBGE 2018 [3]
Cobertura Saúde Suplementar (≥40 anos)	23,37%	---	ANS TabNet 2018 [4]
Incidência câncer de pulmão (≥40anos)	39,47:100.000/ano	---	Estimado a partir de INCA 2018 e IBGE 2018 [3, 4]
Proporção de CPNCP	83,14%	---	Mascarenhas 2014 [6]
Proporção de CPNCP escamoso	39,4%	---	Costa 2016 [8]
Proporção com estágios III-IV	80%	78% – 88%	Araujo 2014 [10]
Uso de platina na primeira linha	75,6%	66,2% - 95%	Carrato 2014 [14]
Candidatos a 2ª linha	44,4%	30 – 50%	Carrato 2014 [14]

Aplicando os parâmetros anteriormente descritos, para nosso cenário base, possuímos uma população alvo (candidata ao uso da tecnologia) estimada em 3.552 pacientes em cinco anos, sendo 676 em 2020 e 745 em 2024. As estimativas são apresentadas na tabela 4. Assim, possuímos uma estimativa de 3,47 pacientes candidatos ao uso a cada 100.000 beneficiários (com idade acima de 40 anos) por ano.

Tabela 4: Estimativa da população alvo

	2020	2021	2022	2023	2024
População Brasil (≥ 40 anos)	83.327.636	85.420.032	87.536.959	89.661.027	91.769.388
População Saúde Suplementar (≥ 40 anos)	19.475.101	19.964.130	20.458.893	20.955.324	21.448.084
Novos casos de câncer de pulmão	7.687	7.880	8.075	8.271	8.465
Novos casos de CPNPC	6.391	6.551	6.713	6.876	7.038
Novos casos de CPNPC escamoso	2.518	2.581	2.645	2.709	2.773
Novos casos de CPNPC avançado	2.014	2.065	2.116	2.167	2.218
CPNPC avançado candidato a 2a linha	894	917	940	962	985
CPNPC escamoso avançado candidato a 2a linha, com uso prévio de platina	676	693	710	728	745

Realizamos a estimativa considerando cenários de incerteza. Variamos as estimativas para as variáveis abaixo, conforme apresentado na tabela 3 acima:

- Proporção de pacientes com diagnóstico de câncer avançado: de 78 a 88%;
- Proporção de pacientes com uso de platina no tratamento quimioterápico de primeira linha: de 66,2 a 95%;
- Proporção de pacientes totais que são submetidos a tratamento de segunda linha: 30 a 50%.

Assim, considerando os cenários extremos que impactam positivamente e negativamente na população alvo, o número de pacientes com CPNPC escamoso avançado, que utilizaram regime com platina na primeira linha terapêutica, e são candidatos a tratamento quimioterápico na segunda linha, pode variar de 2.049 a 5.229 em cinco anos (tabela 5).

Tabela 5: População alvo estimada para o cenário base e seus extremos superior e inferior

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Cenário base	676	693	710	728	745	3.552
Menor população alvo	390	400	410	420	430	2.049
Maior população alvo	1.052	1.079	1.106	1.132	1.159	5.529

4.5. Estimativa de custos

A estimativa de custos seguiu as mesmas fontes apresentadas na seção do documento da avaliação econômica. Para imunoterapia foi considerado o uso apenas do nivolumabe, sendo essa uma abordagem conservadora, pois é o medicamento com menor custo dentro da classe terapêutica.

Para o modelo 1, são utilizados apenas os custos das drogas e o custo com a infusão, até a progressão da doença, estando os custos apresentados na tabela 6.

Para o modelo 2 foram utilizadas as próprias estimativas de resultados da avaliação econômica, contudo não sendo aplicadas as taxas de desconto. Foram contabilizados custos pré e pós-progressão da doença, incluindo custos com a intervenção, acompanhamento clínico e complicações. As estimativas utilizadas estão apresentadas na tabela 7.

Tabela 6: Parâmetros de custos utilizados no modelo 1

Droga	Administração	Descrição da unidade	Custo por unidade	Unidades mensais	Custo mensal
Docetaxel	75mg/m² x 3sem	Por 20mg	R\$ 639,50	4,33	R\$ 2.771,17
		Por 80mg	R\$ 2.353,52	1,44	R\$ 3.399,53
	Administração IV	Por administração	R\$ 219,08	1,44	R\$ 316,45
	Total mensal:				R\$ 6.487,14
Afatinibe	40mg/dia VO	Por 40mg (cp)	R\$ 161,04	30,42	R\$ 4.898,41
	Total mensal:				R\$ 4.898,41
Ramucirumabe + Docetaxel	Ramucirumabe 10mg/kg x 3sem	Por 100mg (ramucirumabe)	R\$ 3.293,11	4,33	R\$ 14.270,14
		Por 500mg (ramucirumabe)	R\$ 16.465,56	1,44	R\$ 23.783,59
	Administração IV	Por adm. (ramucirumabe)	R\$ 219,08	1,44	R\$ 316,45
	Docetaxel 75mg/m² x 3sem	Por 20mg (docetaxel)	R\$ 639,50	4,33	R\$ 2.771,17
		Por 80mg (docetaxel)	R\$ 2.353,52	1,44	R\$ 3.399,53
	Administração IV	Por adm. (docetaxel)	R\$ 219,08	1,44	R\$ 316,45
	Total mensal:				R\$ 44.857,32
Nivolumabe	3mg/kg x2sem	Por 20mg	R\$ 3.223,79	6,5	R\$ 20.954,64
		Por 80mg	R\$ 8.059,46	2,17	R\$ 17462,16
	Administração IV	Por administração	R\$ 219,08	2,17	R\$ 474,67
	Total mensal:				R\$ 38.891,47

Fonte: Tabela CMED atualizada em 12 de março.

FA: Frasco ou ampola. VO: Via Oral. IV: Intravenoso. Estimado para um paciente com 70kgs e 1,70m de altura, equivalente a aproximadamente 1,8m² de superfície corporal.

Para o modelo 2 foram utilizadas as próprias estimativas de resultados da avaliação econômica, contudo não sendo aplicadas as taxas de desconto. Foram contabilizados custos pré e pós-progressão da doença, incluindo custos com a intervenção, acompanhamento clínico e complicações. As estimativas utilizadas estão apresentadas na tabela 7.

Tabela 7: Parâmetros de custos utilizados no modelo 2

Intervenção	Custo pré-progressão	Custo pós-progressão	Custo total
Afatinibe	R\$ 17.542	R\$ 9.480	R\$ 27.023
Docetaxel	R\$ 17.268	R\$ 3.830	R\$ 21.098
Ramucirumabe + docetaxel	R\$ 279.874	R\$ 3.769	R\$ 283.643
Imunoterapia	R\$ 405.944	R\$ 8.666	R\$ 414.610

Em ambos os cenários não foi aplicada taxa de desconto, uma vez que se deseja obter custo real de desembolso, não sendo valorado diferentemente os custos ocorridos em um prazo maior. Os dados foram calculados com correção para meio de ciclo no modelo 2, e sem correção para meio de ciclo no modelo 1. A ausência da aplicação de taxa de desconto torna o modelo mais conservador, sendo adequado em cenários onde apenas se quer avaliar custos.

Em relação a consideração do ano ao qual são aplicados os custos no modelo, é relevante mencionar que as terapias e os modelos possuem diferentes tempos de seguimento, não podendo ser atribuídos todos os custos ao ano correspondente do diagnóstico. Por exemplo, enquanto o docetaxel possui, pelo modelo, 10,23 meses de sobrevida, a imunoterapia resulta em sobrevida de 20,15 meses. Além disso, os ciclos considerados no impacto orçamentário são anuais (periodicidade de 12 meses). Importante salientar que nem todos os pacientes serão diagnosticados e iniciarão o tratamento no início de cada ciclo. Para corrigir esse aspecto estamos considerando que todos os pacientes são diagnosticados na metade do ciclo. Assim, no ano ao qual foi atribuído o caso, são contabilizados os primeiros 6 meses de tratamento ou acompanhamento, no segundo ano são contabilizados os custos referentes aos meses 7 a 18, e no terceiro ano, dos meses 19 a 30, não esperando sobrevida após esse período na estrutura do modelo. A distribuição dos custos ao longo do tempo é apresentada para os modelos 1 e 2 nas tabelas 8 e 9 respectivamente.

Tabela 8: Distribuição dos custos de um paciente individual, ao longo do tempo, em função do ano de diagnóstico – modelo 1

Intervenção	Tempo pré-progressão	Custo ano 1 (meses 1 a 6)	Custo ano 2 (meses 7 a 18)	Custo ano 3 (meses 19 a 30)	Custo total
Docetaxel	3,26	R\$ 21.148	R\$ -	R\$ -	R\$ 21.148
Imunoterapia	10,75	R\$ 222.653	R\$ 176.267	R\$ -	R\$ 418.083
Ramucirumabe + docetaxel	7,22	R\$ 233.349	R\$ 54.726	R\$ -	R\$ 323.870
Afatinibe	5,51	R\$ 26.990	R\$ -	R\$ -	R\$ 26.990

Tabela 9: Distribuição dos custos de um paciente individual, ao longo do tempo, em função do ano de diagnóstico – modelo 2

Intervenção	Tempo pré-progressão	Tempo pós-progressão	Custo ano 1 (meses 1 a 6)	Custo ano 2 (meses 7 a 18)	Custo ano 3 (meses 19 a 30)	Custo total
Docetaxel	3,26	6,97	R\$ 18.774	R\$ 2.324	R\$ -	R\$ 21.098
Imunoterapia	10,75	9,4	R\$ 226.573	R\$ 186.055	R\$ 1.982	R\$ 414.610
Ramucirumabe + docetaxel	7,22	6,33	R\$ 232.582	R\$ 51.061	R\$ -	R\$ 283.643
Afatinibe	5,51	12,77	R\$ 17.906	R\$ 8.908	R\$ 208	R\$ 27.022

4.6. Estimativa de uso das tecnologias correntes e da adoção do afatinibe

Cenário atual

Para a segunda linha terapêutica, devido ao uso da imunoterapia ser recente, não dispomos de estimativas de uso adequadas, em especial em nosso meio. Da mesma forma, a expectativa de uso futuro é bastante incerta. Para o cenário referência adotou-se a divisão de mercado entre as tecnologias analisadas de uma pesquisa de mercado conduzida pela Boehringer Ingelheim em setembro de 2018. Nessa pesquisa, a estimativa de uso de imunoterapia foi de 60%, de docetaxel foi de 33% e de ramucirumabe + docetaxel foi de 7%. A apresentação da participação dos diferentes cenários é apresentada na tabela 10.

Tabela 10: Cenário atual (de referência) – taxa de uso das diferentes alternativas terapêuticas

	2020	2021	2022	2023	2024
Docetaxel	33%	33%	33%	33%	33%
Imunoterapia	60%	60%	60%	60%	60%
Ramucirumabe + docetaxel	7%	7%	7%	7%	7%
Afatinibe	0%	0%	0%	0%	0%

Cenário alternativo

Não há estimativas adequadas para prever o uso do afatinibe, uma vez que surgiram diversas terapias nos últimos 3 a 5 anos para a condição em avaliação. Assim, estimamos três diferentes cenários:

- Cenário alternativo principal: afatinibe tendo uma adoção de 10 a 20% ao longo de 5 anos, ocupando fatia de mercado proporcional dos demais candidatos a segunda linha de tratamento;
- Cenário alternativo 2: menor adoção do afatinibe (50% inferior), substituindo apenas o docetaxel e o ramucirumabe + docetaxel, não ocupando espaço destinado à imunoterapia;
- Cenário alternativo 3: maior adoção do afatinibe (50% superior), com uma adoção do afatinibe de 15 a 30% ao longo de 5 anos.

Os três cenários são apresentados nas tabelas 11, 12 e 13.

Tabela 11: Cenário alternativo principal – taxa de uso das diferentes alternativas terapêuticas

	2020	2021	2022	2023	2024
Docetaxel	29,7%	28,1%	26,4%	26,4%	26,4%
Imunoterapia	54,0%	51,0%	48,0%	48,0%	48,0%
Ramucirumabe + docetaxel	6,3%	6,0%	5,6%	5,6%	5,6%
Afatinibe	10,0%	15,0%	20,0%	20,0%	20,0%

Tabela 12: Cenário alternativo 2, com menor adoção do afatinibe – taxa de uso das diferentes alternativas terapêuticas

	2020	2021	2022	2023	2024
Docetaxel	28,9%	26,8%	24,8%	24,8%	24,8%
Imunoterapia	60,0%	60,0%	60,0%	60,0%	60,0%
Ramucirumabe + docetaxel	6,1%	5,7%	5,3%	5,3%	5,3%
Afatinibe	5,0%	7,5%	10,0%	10,0%	10,0%

Tabela 13: Cenário alternativo 3, com maior adoção do afatinibe – taxa de uso das diferentes alternativas terapêuticas

	2020	2021	2022	2023	2024
Docetaxel	28,1%	25,6%	23,1%	23,1%	23,1%
Imunoterapia	51,0%	46,5%	42,0%	42,0%	42,0%
Ramucirumabe + docetaxel	6,0%	5,4%	4,9%	4,9%	4,9%
Afatinibe	15,0%	22,5%	30,0%	30,0%	30,0%

5. RESULTADOS

5.1. Modelo 1 – Análise principal

Na tabela 14 são apresentados os resultados para o cenário atual, no qual o dispêndio total para uso das tecnologias por 5 anos é de aproximadamente R\$ 911 milhões (total do cenário); esse cenário corresponde a todos os gastos com quimioterapia do CPNPC epidermóide em segunda linha de tratamento. O custo no ano 1 é menor uma vez que estamos considerando o início do ano como o início da cobertura, e apenas os pacientes com indicação a partir desse momento utilizariam a intervenção, o que ocorreria ao longo do período. Não esperamos efeito significativo de demanda reprimida para o uso dessa tecnologia dada a rápida evolução da doença e da disponibilidade de outras terapias.

Com a adoção do afatinibe (cenário alternativo), teríamos um dispêndio total para uso das tecnologias de aproximadamente R\$774 milhões (tabela 15), cerca de R\$137 milhões menor do que o cenário atualmente estimado (15% do custo total), representando uma economia de recursos para a saúde suplementar. O custo específico com o afatinibe corresponderia a 16,4 milhões.

Durante os primeiros 5 anos, isso corresponde a uma economia média de R\$27,4 milhões ao ano. No mesmo período se espera uma média de R\$20,46 milhões de beneficiários com idade igual ou superior a 40 anos, essa economia corresponde a R\$ 1,34/ano por beneficiário nessa faixa etária.

Tabela 14: Custos estimados no cenário base principal, sem a cobertura do afatinibe (modelo 1)

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Pacientes tratados com docetaxel	223	229	234	240	246	1172
Pacientes tratados com imunoterapia	406	416	426	437	447	2131
Pacientes tratados com ramucirumabe + docetaxel	47	49	50	51	52	249
Pacientes tratados com afatinibe	0	0	0	0	0	0
Custo com docetaxel	R\$ 4.718.701	R\$ 4.837.190	R\$ 4.957.067	R\$ 5.077.350	R\$ 5.196.743	R\$ 24.787.050
Custo com nivolumabe	R\$ 94.666.039	R\$ 171.987.095	R\$ 176.273.950	R\$ 180.590.981	R\$ 184.896.590	R\$ 808.414.653
Custo com ramucirumabe + docetaxel	R\$ 12.738.549	R\$ 15.648.592	R\$ 16.037.253	R\$ 16.427.769	R\$ 16.816.106	R\$ 77.668.269
Custo com afatinibe	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Custo total do cenário	R\$ 112.123.289	R\$ 192.472.876	R\$ 197.268.271	R\$ 202.096.099	R\$ 206.909.438	R\$ 910.869.973

Tabela 15: Resultados com o cenário alternativo principal simulado, com cobertura para o afatinibe (modelo 1)

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Pacientes tratados com docetaxel	201	194	188	192	197	971
Pacientes tratados com imunoterapia	365	353	341	349	357	1766
Pacientes tratados com ramucirumabe + docetaxel	43	41	40	41	42	206
Pacientes tratados com afatinibe	68	104	142	146	149	608
Custo com docetaxel	R\$ 4.246.831	R\$ 4.111.611	R\$ 3.965.654	R\$ 4.061.880	R\$ 4.157.394	R\$ 20.543.370
Custo com nivolumabe	R\$ 85.199.435	R\$ 149.936.228	R\$ 144.860.451	R\$ 144.472.784	R\$ 147.917.272	R\$ 672.386.170
Custo com ramucirumabe + docetaxel	R\$ 11.464.694	R\$ 13.430.812	R\$ 12.962.563	R\$ 13.142.215	R\$ 13.452.884	R\$ 64.453.169
Custo com afatinibe	R\$ 1.824.920	R\$ 2.806.118	R\$ 3.834.214	R\$ 3.927.250	R\$ 4.019.599	R\$ 16.412.101
Custo total do cenário	R\$ 102.735.880	R\$ 170.284.768	R\$ 165.622.882	R\$ 165.604.130	R\$ 169.547.149	R\$ 773.794.810
Diferença com o cenário atual	-R\$9.387.408	-R\$22.188.108	-R\$31.645.388	-R\$36.491.970	-R\$37.362.289	-R\$137.075.163

5.2. Modelo 1 – Análise de sensibilidade

Na tabela 16 é apresentada a análise de sensibilidade correspondentes a um cenário com menor incorporação do afatinibe, no qual ele vem a substituir o docetaxel e o ramucirumabe + docetaxel, sem modificar a taxa de utilização da imunoterapia.

Nesse cenário há uma economia da ordem de R\$ 13,6 milhões em 5 anos (1,5% do custo total), equivalente a aproximadamente R\$ 2,7 milhões por ano, equivalente a uma economia de R\$ 0,13 por beneficiário na faixa etária alvo por ano.

Na tabela 17 é apresentada a análise de sensibilidade correspondente a um cenário com maior incorporação do afatinibe. Nesse cenário há uma economia da ordem de R\$ 206 milhões em 5 anos, equivalente a aproximadamente R\$ 41,1 milhões por ano (22,6% do custo total), o que corresponde a uma economia de R\$ 2,01 por beneficiário na faixa etária alvo por ano.

Tabela 16: Análise de sensibilidade para o cenário alternativo 2, com menor adoção do afatinibe, sem substituir imunoterapia (modelo 1)

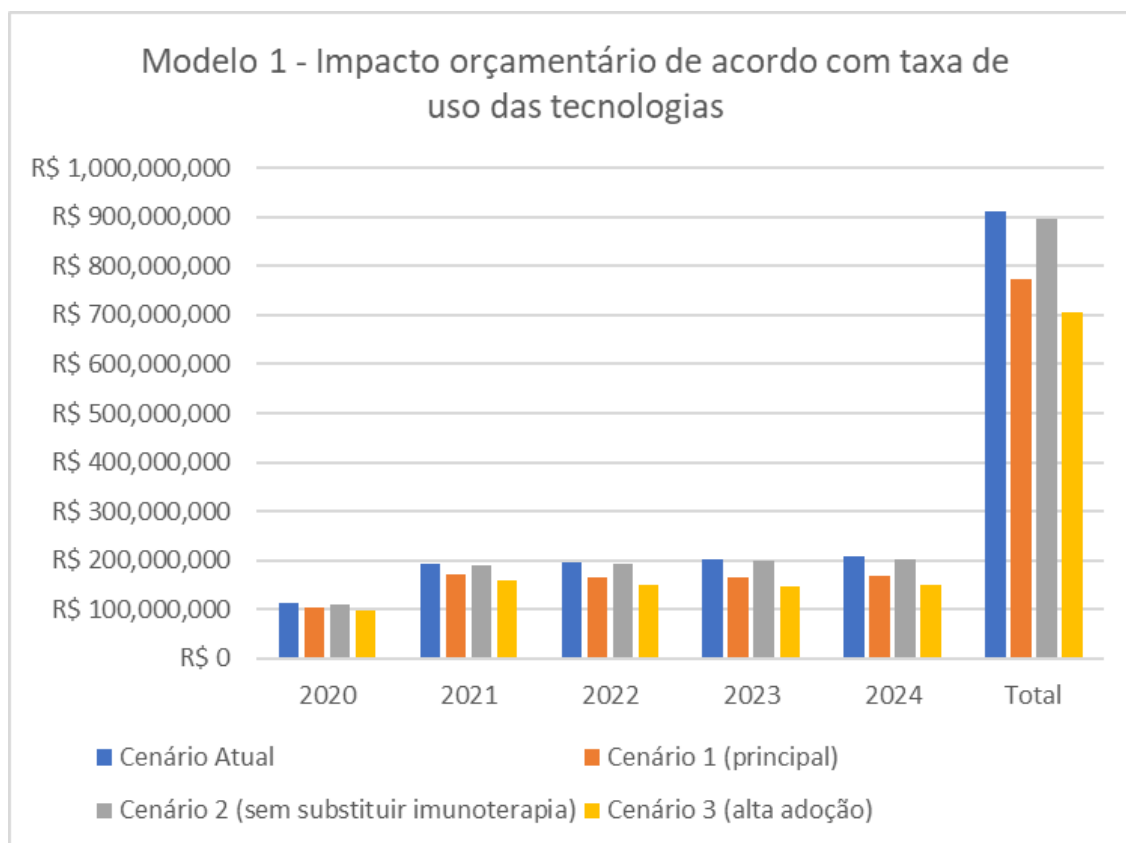
	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Pacientes tratados com docetaxel	195	186	176	180	184	921
Pacientes tratados com imunoterapia	406	416	426	437	447	2131
Pacientes tratados com ramucirumabe + docetaxel	41	39	37	38	39	195
Pacientes tratados com afatinibe	34	52	71	73	74	304
Custo com docetaxel	R\$ 4.128.863	R\$ 3.930.216	R\$ 3.717.801	R\$ 3.808.012	R\$ 3.897.557	R\$ 19.482.450
Custo com nivolumabe	R\$ 94.666.039	R\$ 171.987.095	R\$ 176.273.950	R\$ 180.590.981	R\$ 184.896.590	R\$ 808.414.653
Custo com ramucirumabe + docetaxel	R\$ 11.146.231	R\$ 12.876.367	R\$ 12.193.891	R\$ 12.320.827	R\$ 12.612.079	R\$ 61.149.394
Custo com afatinibe	R\$ 912.460	R\$ 1.403.059	R\$ 1.917.107	R\$ 1.963.625	R\$ 2.009.799	R\$ 8.206.050
Custo total do cenário	R\$ 110.853.593	R\$ 190.196.737	R\$ 194.102.748	R\$ 198.683.445	R\$ 203.416.025	R\$ 897.252.547
Diferença com o cenário atual	-R\$1.269.696	-R\$2.276.140	-R\$3.165.523	-R\$3.412.655	-R\$3.493.413	-R\$13.617.425

Tabela 17: Análise de sensibilidade para o cenário alternativo 3, com maior adoção do afatinibe (modelo 1)

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Pacientes tratados com docetaxel	190	177	164	168	172	871
Pacientes tratados com imunoterapia	345	322	298	306	313	1584
Pacientes tratados com ramucirumabe + docetaxel	40	38	35	36	36	185
Pacientes tratados com afatinibe	101	156	213	218	223	912
Custo com docetaxel	R\$ 4.010.896	R\$ 3.748.822	R\$ 3.469.947	R\$ 3.554.145	R\$ 3.637.720	R\$ 18.421.529
Custo com nivolumabe	R\$ 80.466.133	R\$ 138.910.794	R\$ 129.153.702	R\$ 126.413.686	R\$ 129.427.613	R\$ 604.371.928
Custo com ramucirumabe + docetaxel	R\$ 10.827.767	R\$ 12.321.922	R\$ 11.425.218	R\$ 11.499.438	R\$ 11.771.274	R\$ 57.845.619
Custo com afatinibe	R\$ 2.737.381	R\$ 4.209.176	R\$ 5.751.321	R\$ 5.890.875	R\$ 6.029.398	R\$ 24.618.151
Custo total do cenário	R\$ 98.042.176	R\$ 159.190.714	R\$ 149.800.188	R\$ 147.358.145	R\$ 150.866.005	R\$ 705.257.228
Diferença com o cenário atual	-R\$14.081.113	-R\$33.282.162	-R\$47.468.083	-R\$54.737.954	-R\$56.043.433	-R\$205.612.745

O sumário do impacto orçamentário em função do uso das tecnologias é apresentado na figura 3.

Figura 3 – Impacto orçamentário de acordo com a taxa de uso das tecnologias (modelo 1)



Foi realizada também análise de sensibilidade em função do tamanho da população, conforme incerteza nos parâmetros anteriormente apresentada. Nas tabelas 18 e 19 temos a estimativa para um menor tamanho da população alvo, enquanto nas tabelas 20 e 21 temos a estimativa para um maior tamanho populacional. Foram realizadas estimativas apenas para o cenário alternativo principal. O impacto orçamentário resultou em economia de R\$ 79,1 milhões a R\$ 213,4 milhões em cinco anos.

Tabela 18: Análise de sensibilidade (modelo 1) – impacto orçamentário do cenário base, considerando menor população-alvo

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Pacientes tratados com docetaxel	129	132	135	138	142	676
Pacientes tratados com imunoterapia	234	240	246	252	258	1229
Pacientes tratados com ramucirumabe + docetaxel	27	28	29	29	30	143
Pacientes tratados com afatinibe	0	0	0	0	0	0
Custo com docetaxel	R\$ 2.722.084	R\$ 2.790.437	R\$ 2.859.591	R\$ 2.928.978	R\$ 2.997.853	R\$ 14.298.943
Custo com nivolumabe	R\$ 54.610.141	R\$ 99.214.456	R\$ 101.687.420	R\$ 104.177.792	R\$ 106.661.576	R\$ 466.351.385
Custo com ramucirumabe + docetaxel	R\$ 7.348.506	R\$ 9.027.227	R\$ 9.251.435	R\$ 9.476.712	R\$ 9.700.732	R\$ 44.804.612
Custo com afatinibe	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Custo total do cenário	R\$ 64.680.731	R\$ 111.032.119	R\$ 113.798.446	R\$ 116.583.483	R\$ 119.360.161	R\$ 525.454.941

Tabela 19: Análise de sensibilidade (modelo 1) – impacto orçamentário do cenário alternativo, considerando menor população-alvo

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Pacientes tratados com docetaxel	116	112	108	111	113	560
Pacientes tratados com imunoterapia	211	204	197	201	206	1019
Pacientes tratados com ramucirumabe + docetaxel	25	24	23	24	24	119
Pacientes tratados com afatinibe	39	60	82	84	86	351
Custo com docetaxel	R\$ 2.449.876	R\$ 2.371.871	R\$ 2.287.673	R\$ 2.343.183	R\$ 2.398.282	R\$ 11.850.885
Custo com nivolumabe	R\$ 49.149.127	R\$ 86.493.939	R\$ 83.565.868	R\$ 83.342.234	R\$ 85.329.261	R\$ 387.880.428
Custo com ramucirumabe + docetaxel	R\$ 6.613.656	R\$ 7.747.853	R\$ 7.477.734	R\$ 7.581.370	R\$ 7.760.586	R\$ 37.181.197
Custo com afatinibe	R\$ 1.052.745	R\$ 1.618.769	R\$ 2.211.849	R\$ 2.265.519	R\$ 2.318.792	R\$ 9.467.674
Custo total do cenário	R\$ 59.265.403	R\$ 98.232.432	R\$ 95.543.123	R\$ 95.532.305	R\$ 97.806.921	R\$ 446.380.184
Diferença com o cenário atual	-R\$5.415.329	-R\$12.799.687	-R\$18.255.323	-R\$21.051.178	-R\$21.553.240	-R\$79.074.757

Tabela 20: Análise de sensibilidade (modelo 1) – impacto orçamentário do cenário base, considerando maior população-alvo

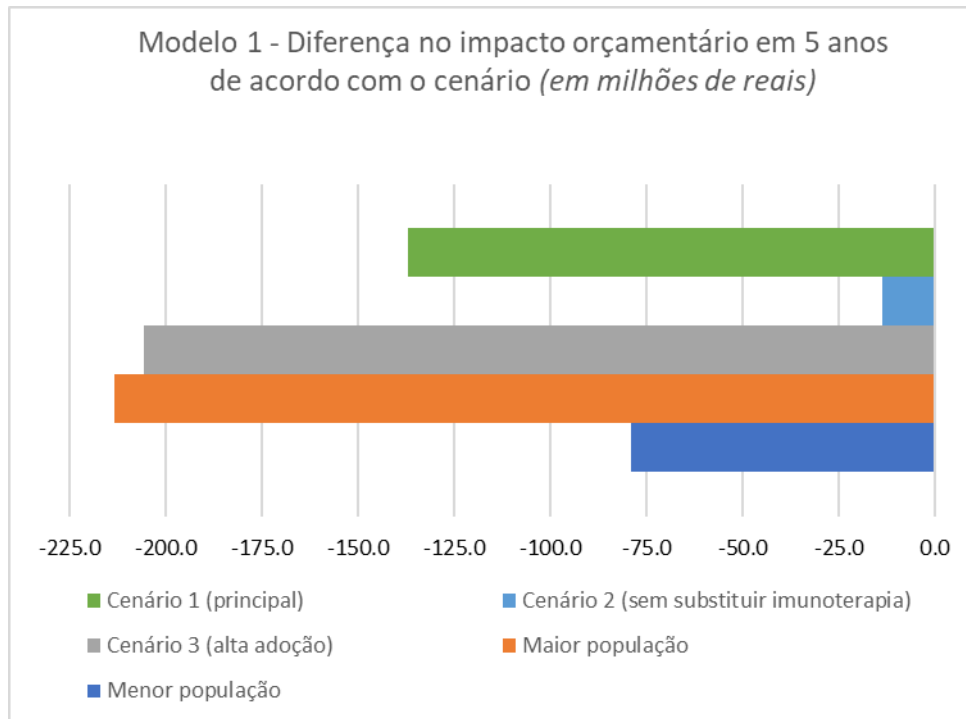
	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Pacientes tratados com docetaxel	347	356	365	374	383	1824
Pacientes tratados com imunoterapia	631	647	663	679	695	3317
Pacientes tratados com ramucirumabe + docetaxel	74	76	77	79	81	387
Pacientes tratados com afatinibe	0	0	0	0	0	0
Custo com docetaxel	R\$ 7.345.206	R\$ 7.529.647	R\$ 7.716.251	R\$ 7.903.485	R\$ 8.089.333	R\$ 38.583.922
Custo com nivolumabe	R\$ 147.358.684	R\$ 267.717.887	R\$ 274.390.875	R\$ 281.110.835	R\$ 287.813.016	R\$ 1.258.391.297
Custo com ramucirumabe + docetaxel	R\$ 19.829.031	R\$ 24.358.851	R\$ 24.963.848	R\$ 25.571.731	R\$ 26.176.221	R\$ 120.899.682
Custo com afatinibe	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Custo total do cenário	R\$ 174.532.921	R\$ 299.606.385	R\$ 307.070.974	R\$ 314.586.050	R\$ 322.078.570	R\$ 1.417.874.901

Tabela 21: Análise de sensibilidade (modelo 1) – impacto orçamentário do cenário alternativo, considerando maior população-alvo

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Pacientes tratados com docetaxel	313	303	292	299	306	1512
Pacientes tratados com imunoterapia	568	550	531	544	556	2749
Pacientes tratados com ramucirumabe + docetaxel	66	64	62	63	65	321
Pacientes tratados com afatinibe	105	162	221	226	232	947
Custo com docetaxel	R\$ 6.610.685	R\$ 6.400.200	R\$ 6.173.001	R\$ 6.322.788	R\$ 6.471.467	R\$ 31.978.141
Custo com nivolumabe	R\$ 132.622.815	R\$ 233.393.152	R\$ 225.492.116	R\$ 224.888.668	R\$ 230.250.412	R\$ 1.046.647.164
Custo com ramucirumabe + docetaxel	R\$ 17.846.128	R\$ 20.906.618	R\$ 20.177.735	R\$ 20.457.384	R\$ 20.940.977	R\$ 100.328.843
Custo com afatinibe	R\$ 2.840.701	R\$ 4.368.048	R\$ 5.968.399	R\$ 6.113.221	R\$ 6.256.972	R\$ 25.547.341
Custo total do cenário	R\$ 159.920.329	R\$ 265.068.019	R\$ 257.811.252	R\$ 257.782.061	R\$ 263.919.829	R\$ 1.204.501.490
Diferença com o cenário atual	-R\$14.612.591	-R\$34.538.367	-R\$49.259.722	-R\$56.803.989	-R\$58.158.742	-R\$213.373.411

O sumário das diferenças entre os cenários base e alternativos simulados é apresentado na figura 4.

Figura 4 – Diferença no impacto orçamentário nos diferentes cenários alternativos simulados (modelo 1)



5.3. Modelo 2 – Análise principal

Na tabela 22 são apresentados os resultados para o cenário atual, no qual o impacto orçamentário para 5 anos é de aproximadamente R\$891 milhões. O custo absoluto é um pouco inferior ao modelo 1, mesmo considerando custos de acompanhamento, eventos adversos e tratamento pós-progressão, pois no modelo foi aplicada correção para metade de ciclo, reduzindo discretamente as estimativas gerais obtidas. A variação entre os cenários atuais dos dois modelos foi de apenas 2,3%, mostrando consistência entre ambas as estimativas.

Com a adoção do afatinibe teríamos um impacto orçamentário de aproximadamente R\$756 milhões (tabela 23), cerca de R\$135 milhões menor do que o cenário atualmente estimado, representando uma economia de recursos para a saúde suplementar (redução de 15,2% nos custos totais).

Durante os primeiros 5 anos, isso corresponde a uma economia média de R\$27 milhões ao ano. No mesmo período se espera uma média de R\$20,46 milhões de beneficiários com idade igual ou superior a 40 anos, essa economia corresponde a R\$ 1,32/ano por beneficiário nessa faixa etária.

Tabela 22: Custos estimados no cenário base principal (de referências), sem a cobertura do afatinibe (modelo 2)

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Pacientes tratados com docetaxel	223	229	234	240	246	1172
Pacientes tratados com imunoterapia	406	416	426	437	447	2131
Pacientes tratados com ramucirumabe + docetaxel	47	49	50	51	52	249
Pacientes tratados com afatinibe	0	0	0	0	0	0
Custo com docetaxel	R\$ 4.188.894	R\$ 4.812.709	R\$ 4.932.151	R\$ 5.052.104	R\$ 5.171.311	R\$ 24.157.169
Custo com nivolumabe	R\$ 91.917.349	R\$ 169.704.886	R\$ 174.739.473	R\$ 179.020.234	R\$ 183.290.374	R\$ 798.672.316
Custo com ramucirumabe + docetaxel	R\$ 11.008.090	R\$ 13.701.206	R\$ 14.041.550	R\$ 14.383.548	R\$ 14.723.678	R\$ 67.858.072
Custo com afatinibe	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Custo total do cenário	R\$ 107.114.333	R\$ 188.218.802	R\$ 193.713.173	R\$ 198.455.885	R\$ 203.185.364	R\$ 890.687.557

Tabela 23: Resultados com o cenário alternativo principal simulado, com cobertura para o afatinibe (modelo 2)

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Pacientes tratados com docetaxel	201	194	188	192	197	971
Pacientes tratados com imunoterapia	365	353	341	349	357	1766
Pacientes tratados com ramucirumabe + docetaxel	43	41	40	41	42	206
Pacientes tratados com afatinibe	68	104	142	146	149	608
Custo com docetaxel	R\$ 3.770.005	R\$ 4.116.734	R\$ 3.972.303	R\$ 4.041.683	R\$ 4.137.049	R\$ 20.037.774
Custo com nivolumabe	R\$ 82.725.614	R\$ 148.023.126	R\$ 143.740.728	R\$ 143.257.402	R\$ 146.632.299	R\$ 664.379.170
Custo com ramucirumabe + docetaxel	R\$ 9.907.281	R\$ 11.766.860	R\$ 11.357.109	R\$ 11.506.838	R\$ 11.778.943	R\$ 56.317.031
Custo com afatinibe	R\$ 1.210.682	R\$ 2.463.956	R\$ 3.483.920	R\$ 3.892.531	R\$ 3.992.422	R\$ 15.043.511
Custo total do cenário	R\$ 97.613.582	R\$ 166.370.677	R\$ 162.554.060	R\$ 162.698.455	R\$ 166.540.713	R\$ 755.777.486
Diferença com o cenário atual	-R\$9.500.751	-R\$21.848.125	-R\$31.159.113	-R\$35.757.431	-R\$36.644.651	-R\$134.910.071

5.4. Modelo 2 – Análise de sensibilidade

Na tabela 24 é apresentada a análise de sensibilidade correspondente a um cenário com menor incorporação do afatinibe, no qual ele vem a substituir apenas o docetaxel e o docetaxel + ramucirumabe, sem modificar a taxa de utilização da imunoterapia, que consiste no tratamento de maior custo.

Nesse cenário há uma economia da ordem de R\$ 12,1 milhões em 5 anos (1,35% dos custos totais), equivalente a aproximadamente R\$ 2,4 milhões por ano, o que corresponde a uma economia de R\$ 0,12 por beneficiário na faixa etária alvo por ano.

Na tabela 25 é apresentada a análise de sensibilidade correspondentes a um cenário com maior incorporação do afatinibe. Nesse cenário há uma economia da ordem de R\$ 202 milhões em 5 anos (22,7% dos custos totais), equivalente a aproximadamente R\$ 40,5 milhões por ano, o que corresponde a uma economia de R\$ 1,98 por beneficiário na faixa etária alvo por ano.

Tabela 24: Análise de sensibilidade para o cenário alternativo 2, com menor adoção do afatinibe, sem substituir imunoterapia (modelo 2)

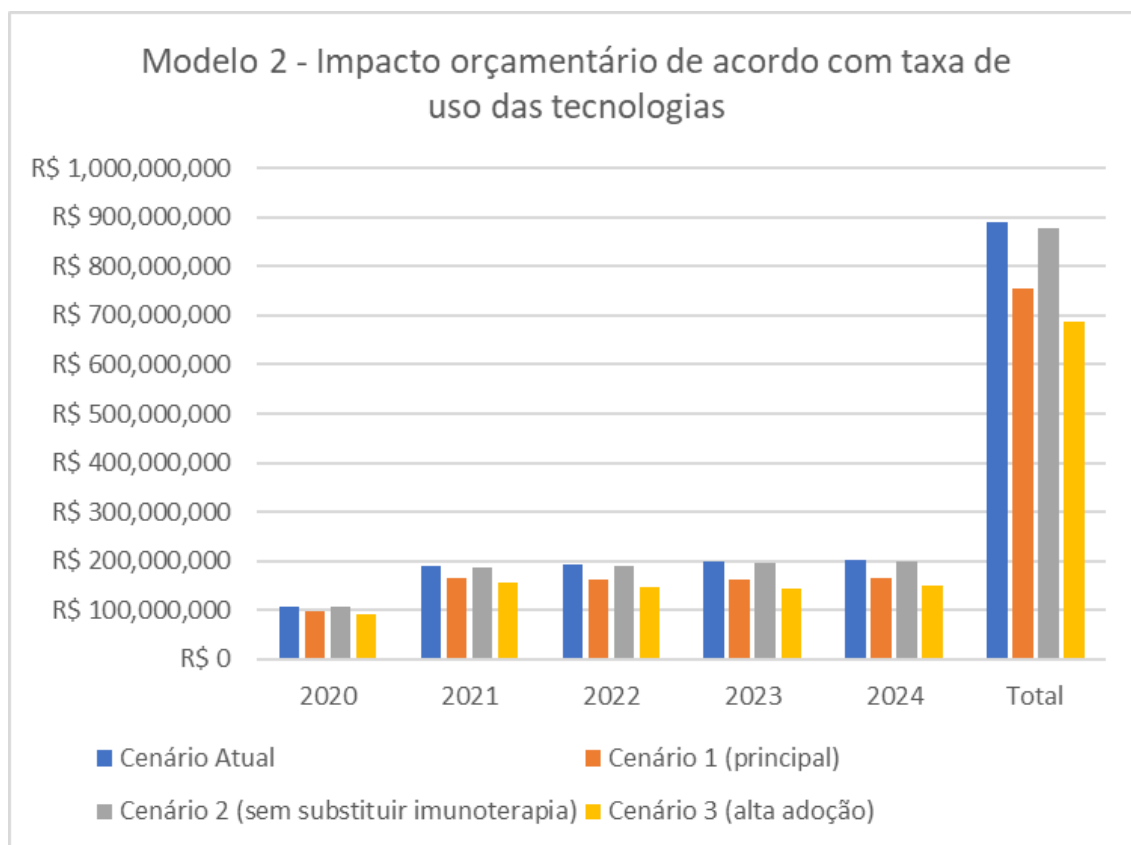
	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Pacientes tratados com docetaxel	195	186	176	180	184	921
Pacientes tratados com imunoterapia	406	416	426	437	447	2131
Pacientes tratados com ramucirumabe + docetaxel	41	39	37	38	39	195
Pacientes tratados com afatinibe	34	52	71	73	74	304
Custo com docetaxel	R\$ 3.665.282	R\$ 3.942.741	R\$ 3.732.341	R\$ 3.789.078	R\$ 3.878.484	R\$ 19.007.925
Custo com nivolumabe	R\$ 91.917.349	R\$ 169.704.886	R\$ 174.739.473	R\$ 179.020.234	R\$ 183.290.374	R\$ 798.672.316
Custo com ramucirumabe + docetaxel	R\$ 9.632.079	R\$ 11.283.274	R\$ 10.685.999	R\$ 10.787.661	R\$ 11.042.759	R\$ 53.431.771
Custo com afatinibe	R\$ 605.341	R\$ 1.231.978	R\$ 1.741.960	R\$ 1.946.265	R\$ 1.996.211	R\$ 7.521.755
Custo total do cenário	R\$ 105.820.051	R\$ 186.162.879	R\$ 190.899.772	R\$ 195.543.238	R\$ 200.207.827	R\$ 878.633.768
Diferença com o cenário atual	-R\$1.294.282	-R\$2.055.923	-R\$2.813.401	-R\$2.912.647	-R\$2.977.537	-R\$12.053.790

Tabela 25: Análise de sensibilidade para o cenário alternativo 3, com maior adoção do afatinibe (modelo 2)

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Pacientes tratados com docetaxel	190	177	164	168	172	871
Pacientes tratados com imunoterapia	345	322	298	306	313	1584
Pacientes tratados com ramucirumabe + docetaxel	40	38	35	36	36	185
Pacientes tratados com afatinibe	101	156	213	218	223	912
Custo com docetaxel	R\$ 3.560.560	R\$ 3.768.747	R\$ 3.492.379	R\$ 3.536.472	R\$ 3.619.918	R\$ 17.978.077
Custo com nivolumabe	R\$ 78.129.747	R\$ 137.182.246	R\$ 128.241.356	R\$ 125.375.987	R\$ 128.303.262	R\$ 597.232.597
Custo com ramucirumabe + docetaxel	R\$ 9.356.877	R\$ 10.799.687	R\$ 10.014.888	R\$ 10.068.484	R\$ 10.306.575	R\$ 50.546.511
Custo com afatinibe	R\$ 1.816.023	R\$ 3.695.934	R\$ 5.225.880	R\$ 5.838.796	R\$ 5.988.633	R\$ 22.565.266
Custo total do cenário	R\$ 92.863.206	R\$ 155.446.614	R\$ 146.974.504	R\$ 144.819.739	R\$ 148.218.387	R\$ 688.322.450
Diferença com o cenário atual	-R\$14.251.127	-R\$32.772.188	-R\$46.738.670	-R\$53.636.146	-R\$54.966.976	-R\$202.365.107

O sumário do impacto orçamentário em função do uso das tecnologias é apresentado na figura 5.

Figura 5 – Impacto orçamentário de acordo com a taxa de uso das tecnologias (modelo 2)



Foi realizada também análise de sensibilidade em função do tamanho de população, conforme incerteza nos parâmetros anteriormente apresentada. Nas tabelas 26 e 27 temos a estimativa para um menor tamanho da população alvo, enquanto nas tabelas 28 e 29 temos a estimativa para um maior tamanho populacional. Foram realizadas estimativas apenas para o cenário alternativo principal. O impacto orçamentário resultou economia de R\$ 78 milhões a R\$ 210 milhões em cinco anos.

Tabela 26: Análise de sensibilidade (modelo 2) – impacto orçamentário do cenário base, considerando menor população-alvo

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Pacientes tratados com docetaxel	129	132	135	138	142	676
Pacientes tratados com imunoterapia	234	240	246	252	258	1229
Pacientes tratados com ramucirumabe + docetaxel	27	28	29	29	30	143
Pacientes tratados com afatinibe	0	0	0	0	0	0
Custo com docetaxel	R\$ 2.416.454	R\$ 2.776.315	R\$ 2.845.217	R\$ 2.914.415	R\$ 2.983.182	R\$ 13.935.583
Custo com nivolumabe	R\$ 53.024.500	R\$ 97.897.915	R\$ 100.802.224	R\$ 103.271.673	R\$ 105.734.996	R\$ 460.731.309
Custo com ramucirumabe + docetaxel	R\$ 6.350.254	R\$ 7.903.836	R\$ 8.100.170	R\$ 8.297.459	R\$ 8.493.671	R\$ 39.145.389
Custo com afatinibe	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Custo total do cenário	R\$ 61.791.208	R\$ 108.578.065	R\$ 111.747.611	R\$ 114.483.547	R\$ 117.211.849	R\$ 513.812.280

Tabela 27: Análise de sensibilidade (modelo 2) – impacto orçamentário do cenário alternativo, considerando menor população-alvo

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Pacientes tratados com docetaxel	116	112	108	111	113	560
Pacientes tratados com imunoterapia	211	204	197	201	206	1019
Pacientes tratados com ramucirumabe + docetaxel	25	24	23	24	24	119
Pacientes tratados com afatinibe	39	60	82	84	86	351
Custo com docetaxel	R\$ 2.174.808	R\$ 2.374.827	R\$ 2.291.508	R\$ 2.331.532	R\$ 2.386.546	R\$ 11.559.221
Custo com nivolumabe	R\$ 47.722.050	R\$ 85.390.325	R\$ 82.919.932	R\$ 82.641.115	R\$ 84.587.997	R\$ 383.261.418
Custo com ramucirumabe + docetaxel	R\$ 5.715.228	R\$ 6.787.966	R\$ 6.551.593	R\$ 6.637.967	R\$ 6.794.936	R\$ 32.487.691
Custo com afatinibe	R\$ 698.408	R\$ 1.421.386	R\$ 2.009.774	R\$ 2.245.490	R\$ 2.303.114	R\$ 8.678.173
Custo total do cenário	R\$ 56.310.495	R\$ 95.974.504	R\$ 93.772.807	R\$ 93.856.104	R\$ 96.072.593	R\$ 435.986.503
Diferença com o cenário atual	-R\$5.480.713	-R\$12.603.561	-R\$17.974.805	-R\$20.627.443	-R\$21.139.255	-R\$77.825.777

Tabela 28: Análise de sensibilidade (modelo 2) – impacto orçamentário do cenário base, considerando maior população-alvo

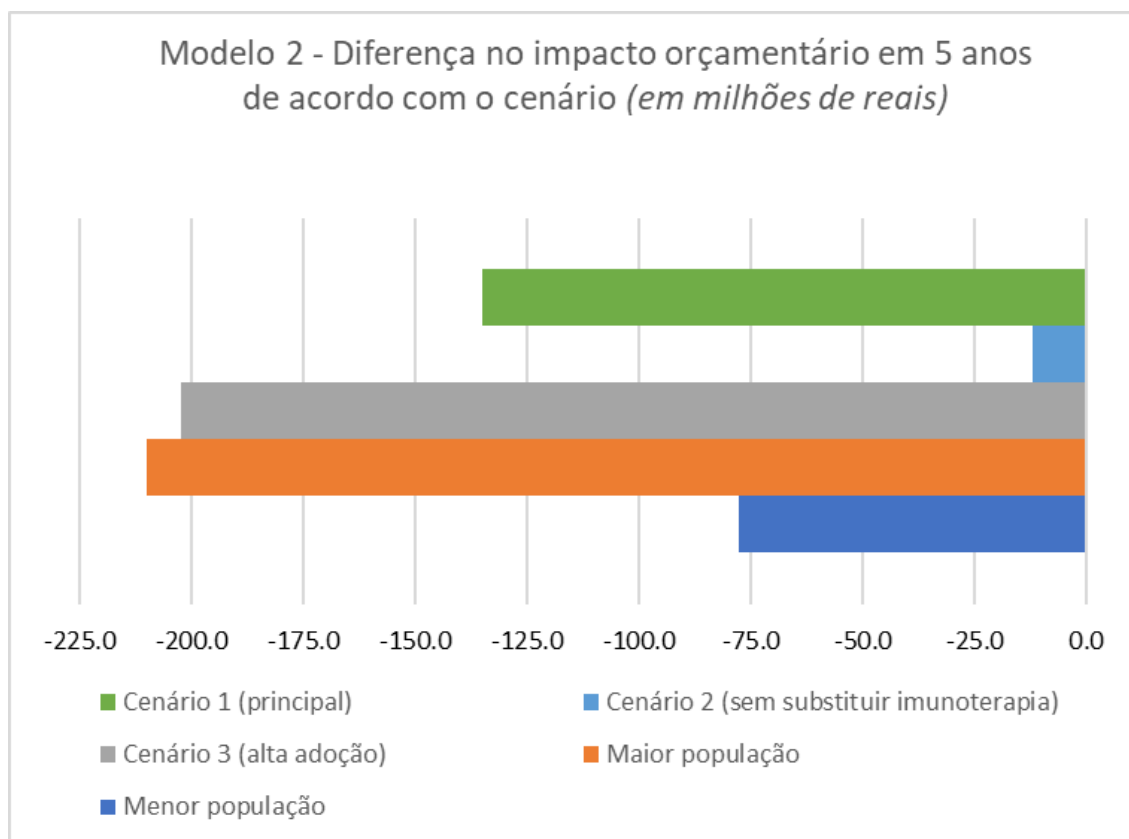
	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Pacientes tratados com docetaxel	347	356	365	374	383	1824
Pacientes tratados com imunoterapia	631	647	663	679	695	3317
Pacientes tratados com ramucirumabe + docetaxel	74	76	77	79	81	387
Pacientes tratados com afatinibe	0	0	0	0	0	0
Custo com docetaxel	R\$ 6.520.500	R\$ 7.491.541	R\$ 7.677.465	R\$ 7.864.186	R\$ 8.049.747	R\$ 37.603.439
Custo com nivolumabe	R\$ 143.080.029	R\$ 264.165.365	R\$ 272.002.284	R\$ 278.665.786	R\$ 285.312.755	R\$ 1.243.226.218
Custo com ramucirumabe + docetaxel	R\$ 17.135.371	R\$ 21.327.519	R\$ 21.857.303	R\$ 22.389.663	R\$ 22.919.115	R\$ 105.628.971
Custo com afatinibe	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Custo total do cenário	R\$ 166.735.900	R\$ 292.984.425	R\$ 301.537.052	R\$ 308.919.634	R\$ 316.281.617	R\$ 1.386.458.627

Tabela 29: Análise de sensibilidade (modelo 2) – impacto orçamentário do cenário alternativo, considerando maior população-alvo

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Pacientes tratados com docetaxel	313	303	292	299	306	1512
Pacientes tratados com imunoterapia	568	550	531	544	556	2749
Pacientes tratados com ramucirumabe + docetaxel	66	64	62	63	65	321
Pacientes tratados com afatinibe	105	162	221	226	232	947
Custo com docetaxel	R\$ 5.868.450	R\$ 6.408.175	R\$ 6.183.351	R\$ 6.291.349	R\$ 6.439.797	R\$ 31.191.122
Custo com nivolumabe	R\$ 128.772.026	R\$ 230.415.187	R\$ 223.749.138	R\$ 222.996.785	R\$ 228.250.204	R\$ 1.034.183.339
Custo com ramucirumabe + docetaxel	R\$ 15.421.834	R\$ 18.316.485	R\$ 17.678.659	R\$ 17.911.730	R\$ 18.335.292	R\$ 87.664.000
Custo com afatinibe	R\$ 1.884.567	R\$ 3.835.434	R\$ 5.423.126	R\$ 6.059.177	R\$ 6.214.668	R\$ 23.416.971
Custo total do cenário	R\$ 151.946.877	R\$ 258.975.281	R\$ 253.034.273	R\$ 253.259.040	R\$ 259.239.962	R\$ 1.176.455.433
Diferença com o cenário atual	-R\$14.789.023	-R\$34.009.144	-R\$48.502.778	-R\$55.660.594	-R\$57.041.655	-R\$210.003.195

O sumário das diferenças entre os cenários base e alternativos simulados é apresentado na figura 6.

Figura 6 – Diferença no impacto orçamentário nos diferentes cenários alternativos simulados (modelo 2)



6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi realizada uma ampla análise de impacto orçamentário, simulando diferentes cenários, com dois modelos diferentes. Os resultados dos modelos 1 e 2 foram bastante similares, o que reforça a confiança nas suas estimativas.

Optou-se, em geral, por uso de parâmetros mais conservadores nos modelos. Em todos os cenários simulados houve economia. Em essência, nos casos em que o afatinibe vem a substituir imunoterapia, os custos acabam sendo bem menores. Quando o afatinibe vem a substituir as outras terapias (docetaxel e ramucirumabe + docetaxel), há similaridade nos custos, com uma discreta economia a favor do afatinibe (mesmo estando associado a maior tempo de sobrevida de acordo com modelo apresentado).

Outro ponto a se mencionar é que o afatinibe possui as mesmas indicações, na segunda linha de tratamento do CPNPC escamoso, do que as demais drogas. Assim, não é esperado aumento do espectro da doença tratada. Ou seja, espera-se que o afatinibe possa ocupar espaço atualmente destinado ao docetaxel (associado ou não a ramucirumabe) e à imunoterapia, provavelmente não vindo a ser indicado para pacientes que receberiam cuidados paliativos (tratamento de suporte), uma vez que os critérios são os mesmos (por exemplo, ECOG 0-2).

A maior fragilidade do modelo são as estimativas da taxa de uso das tecnologias, para as quais não há dados adequados para suas projeções. Entretanto há uma razoável certeza de que, independente do cenário resultante, a cobertura do afatinibe resultará em economia na atenção do CPNPC escamoso avançado. Essa economia, nas análises principais, correspondem a cerca de 15% dos custos totais, variando de 1% a 23% nos cenários simulados.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferreira-Da-Silva, A.L., et al., *[Guidelines for budget impact analysis of health technologies in Brazil]*. Cad Saude Publica, 2012. **28**(7): p. 1223-38.
2. Sullivan, S.D., et al., *Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force*. Value Health, 2014. **17**(1): p. 5-14.
3. IBGE. *Projeção da População Brasileira*. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>. Acessado em 12 de março de 2019.
4. BRASIL. Agência Nacional de Saúde Suplementar. ANS TABNET: Informações em Saúde Suplementar. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/anstabnet/>. Acessado em 12 de março de 2019.
5. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil*. 2017.
6. Mascarenhas, E. and G. Lessa, *Perfil clínico e sócio-demográfico de pacientes com câncer de pulmão não-pequenas células atendidos num serviço privado*. Rev Bras Oncol Clin, 2010. **7**(22): p. 49-54.
7. American Cancer Society. *What is non-small cell lung cancer?* ACS website. Última atualização: 16 de maio de 2016 Acessado: 09 de outubro de 2018]; Available from: www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/what-is-non-small-cell-lung-cancer.html.
8. Costa, G., L.C. Thuler, and C.G. Ferreira, *Epidemiological changes in the histological subtypes of 35,018 non-small-cell lung cancer cases in Brazil*. Lung Cancer, 2016. **97**: p. 66-72.
9. Araujo, L.H., et al., *Sobrevida e fatores prognósticos em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas assistidos na saúde suplementar* Rev. bras. epidemiol, 2014. **17**(4): p. 1001-14.
10. Freitas, E.D., *Aspectos epidemiológicos do câncer de pulmão em uma instituição privada*. Rev Bras Oncol Clin, 2010. **7**(22): p. 55-59.
11. Stinchcombe, T.E. and M.A. Socinski, *Considerations for second-line therapy of non-small cell lung cancer*. Oncologist, 2008. **13 Suppl 1**: p. 28-36.
12. Maione, P., et al., *Factors driving the choice of the best second-line treatment of advanced NSCLC*. Rev Recent Clin Trials, 2011. **6**(1): p. 44-51.
13. Leighl, N.B., *Treatment paradigms for patients with metastatic non-small-cell lung cancer: first-, second-, and third-line*. Curr Oncol, 2012. **19**(Suppl 1): p. S52-8.
14. Carrato, A., et al., *Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study*. Curr Med Res Opin, 2014. **30**(3): p. 447-61.
15. Younes, R.N., et al., *Chemotherapy beyond first-line in stage IV metastatic non-small cell lung cancer*. Rev Assoc Med Bras (1992), 2011. **57**(6): p. 686-91.
16. Naime, F.F., et al., *Metastatic non-small cell lung cancer in Brazil: treatment heterogeneity in routine clinical practice*. Clinics (Sao Paulo), 2007. **62**(4): p. 397-404.