ARTIGO ORIGINAL
ORIGINAL ARTICLE

Análise de impacto orçamentário da incorporação de novas terapias combinadas para primeira linha de tratamento do CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação em *EGFR* na perspectiva da saúde suplementar

Budget impact analysis of the incorporation of new regimen treatments for first line treatment of locally advanced or metastatic NSCLC EGFR *mutated, in the Brazilian Private Setting*

Fernando Couto Senra[1], Pedro Nazareth Aguiar Junior[2], Juliana Martinho Busch[3], Rafael Baptista Gama[4], Henrique Diegoli[5], Paola de Souza Marinheiro[6], Leticia Jabase[6]

DOI: 10.21115/JBES.v18.p44-62

Palavras-chave:
CPNPC, genes *EGFR*, impacto orçamentário, inibidores de tirosina quinase

RESUMO

Objetivo: O câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) representa 88% dos casos de câncer de pulmão, e mutações em *EGFR* (*EGFRm*) orientam o tratamento com terapias-alvo. Este estudo busca avaliar o impacto orçamentário e o custo por evento evitado (COPE) dos esquemas osimertinibe mais quimioterapia e amivantamabe mais lazertinibe na primeira linha de CPNPC *EGFRm* na saúde suplementar brasileira. **Métodos:** Desenvolveu-se um modelo econômico de impacto orçamentário em cinco anos. A população foi estimada com base em dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca) e da literatura. Foram considerados os parâmetros clínicos dos estudos pivotais, os custos de medicamentos, a administração e os eventos adversos. Avaliaram-se cenários de impacto orçamentário da incorporação isolada de cada tecnologia e da incorporação de ambas, além de análises de sensibilidade e de COPE. **Resultados:** Com incorporação isolada, o impacto acumulado em cinco anos foi de aproximadamente R$ 549,7 milhões para osimertinibe mais quimioterapia e de R$ 1,6 bilhão para amivantamabe mais lazertinibe. Com ambas as tecnologias em igual participação de mercado, o impacto acumulado foi de aproximadamente R$ 1,1 bilhão. Na análise de COPE em um ano, osimertinibe mais quimioterapia apresentou custo incremental de R$ 233.034 (R$ 1,7 milhão por evento de progressão evitado), e amivantamabe mais lazertinibe, R$ 1.028.823 (R$ 12,9 milhões por evento de progressão evitado). Aos três anos, estimou-se um custo por óbito evitado de R$ 4,5 milhões com osimertinibe mais quimioterapia e de R$ 22,2 milhões com amivantamabe mais lazertinibe. **Conclusão:** Diante de novas combinações disponíveis para o tratamento de CPNPC *EGFRm*, ambos os regimes apresentam custos incrementais, com osimertinibe mais quimioterapia apresentando resultados econômicos mais favoráveis na perspectiva avaliada.

Recebido em: 15/12/2025. **Aprovado para publicação em:** 09/06/2026.
1. AuditaOnco, Araraquara, SP, Brasil.
2. Oncoclínicoa & CO, São Paulo, SP, Brasil.
3. Caixa de Previdência e Assistência dos Servidores da Fundação Nacional de Saúde (Capesesp), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
4. RK Treinamento e Gestão, Curitiba, PR, Brasil.
5. HEOR Valor, Joinville, SC, Brasil.
6. AstraZeneca, São Paulo, SP, Brasil.
Nome da instituição onde o trabalho foi executado: O manuscrito atual foi desenvolvido pela HEOR Valor, com contribuições e aprovação final de todos os autores.
Financiamento e conflitos de interesse: O trabalho foi financiando pela AstraZeneca, a qual esteve envolvida no processo de revisão e aprovação do manuscrito.
Autor correspondente: Henrique Diegoli. Rua Conselheiro Mafra, 125, Centro, Joinville, SC, Brasil. CEP: 89203-480. Telefone: +55 (47) 8407-4072. E-mail: hdiegoli@heorvalor.com

Keywords:
NSCLC, *EGFR* genes, budget impact, tyrosine kinase inhibitors

ABSTRACT

Objective: Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for 88% of lung cancer cases, and *EGFR* mutations (*EGFRm*) guide targeted treatment. This study aims to assess the budget impact and cost of preventing an event (COPE) of first-line regimens — osimertinib plus chemotherapy and amivantamab plus lazertinib — for *EGFR*-mutated NSCLC in the Brazilian private health setting. **Methods:** A budget impact economic model was developed over five years. The population was estimated based on data from *Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística* (IBGE), *Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva* (Inca), and literature. Clinical parameters from pivotal studies were considered, as well as costs of drugs, administration, and adverse events. Budget impact scenarios were evaluated for the isolated incorporation of each technology and for the incorporation of both, in addition to sensitivity analyses and COPE. **Results:** With isolated incorporation, the cumulative five-year impact was approximately BRL 549.7 million for osimertinib plus chemotherapy and BRL 1.6 billion for amivantamab plus lazertinib. With both technologies at equal market share, the cumulative impact was approximately BRL 1.1 billion. In the COPE analysis at one year, osimertinib plus chemotherapy showed an incremental cost of BRL 233,034 (BRL 1.7 million per progression event avoided), and amivantamab plus lazertinib, BRL 1,028,823 (BRL 12.9 million per progression event avoided). At three years, the estimated cost per death avoided was BRL 4.5 million with osimertinib plus chemotherapy and BRL 22.2 million with amivantamab plus lazertinib. **Conclusion:** Given the new combinations available for the treatment of *EGFR*-mutated NSCLC, both regimens are associated with incremental costs, with osimertinib plus chemotherapy demonstrating more favorable economic outcomes in the evaluated perspective.

Introdução

O câncer de pulmão é uma das principais causas de mortalidade oncológica no mundo, com estimativa global de cerca de 2,2 milhões de novos casos em 2020 — equivalentes a aproximadamente 11,4 % de todas as neoplasias (Sung *et al*., 2021). No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca), para o triênio 2023–2025, é estimada uma média anual de 32.560 novos casos de câncer de traqueia, brônquios e pulmão. Esse tipo de câncer ocupa a quarta posição entre os mais incidentes do país, excluindo-se tumores de pele não melanoma (Brasil, 2023).

O câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) é responsável por cerca de 85% dos casos (Ferreira *et al*., 2016; Ricotti *et al*., 2021). A taxa de sobrevida global (SG) em cinco anos para o CPNPC (todos os estádios) é de aproximadamente 25% (National Cancer Institute, 2021), variando conforme o estádio no momento do diagnóstico, sendo entre 68% e 92% para o CPNPC em estádio I e entre < 1% e 10% para o CPNPC em estádio IV (Goldstraw *et al*., 2016). A identificação de mutações, como as mutações no gene *EGFR* (receptor do fator de crescimento epidérmico), tem papel crucial no cenário terapêutico do CPNPC, uma vez que pode auxiliar na classificação e no manejo, além de orientar o prognóstico da doença. Quando a mutação em *EGFR* é identificada, o tratamento recomendado é à base de inibidores da tirosina quinase de *EGFR*, que resultam em redução do crescimento tumoral e aumento da sobrevida livre de progressão (SLP) e da SG. Com relação à frequência da mutação, uma revisão sistemática realizada por Yue-Lun Zhang e colaboradores avaliou 456 estudos com 115.815 pacientes com CPNPC, revelando uma prevalência global de 32,3% para mutações em *EGFR* (Zhang *et al*., 2016). No Brasil, essa prevalência é estimada entre 25% e 30% dos casos (Bacchi *et al*., 2012; de Sá *et al*., 2016; Ferreira *et al*., 2018).

Diversos ensaios clínicos têm buscado intensificar o tratamento para o CPNPC com mutação em *EGFR* (*EGFRm*), obtendo desfechos superiores ao atual padrão de tratamento, baseado na monoterapia com osimertinibe. Destacam-se os estudos FLAURA2 (osimertinibe associado a quimioterapia [QT]) e MARIPOSA (amivantamabe associado a lazertinibe) (Cho *et al*., 2024; Planchard *et al*., 2023).

A indicação de osimertinibe associado a QT para o tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC *EGFRm* localmente avançado ou metastático foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), por meio da Resolução nº 1.437, de 15 de abril de 2024 (Diário Oficial da União, 2024), publicada em bula no dia 17 de abril de 2024. Em janeiro de 2025, a Anvisa aprovou a indicação de amivantamabe associado a lazertinibe como regime de primeira linha para pacientes com CPNPC *EGFRm*. Atualmente, para o tratamento dos pacientes com CPNPC *EGFRm*, estão disponíveis na saúde suplementar brasileira os medicamentos gefitinibe, erlotinibe, afatinibe e osimertinibe. Além disso, também são cobertos pelo Rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar tratamentos quimioterápicos de uso hospitalar, por meio do art. 10 da Lei nº 9.656/98. Até o presente momento, não há incorporação das combinações osimertinibe associado a QT ou amivantamabe associado a lazertinibe.

O objetivo do presente estudo é avaliar o impacto orçamentário da incorporação desses novos esquemas terapêuticos, bem como estimar o custo por paciente sem progressão ou óbito nos anos 1, 2 e 3 após o início do tratamento, sob a perspectiva da saúde suplementar brasileira.

Métodos

Tendo como base a população de pacientes com CPNPC, subtipo adenocarcinoma, com mutação em *EGFR* e com doença localmente avançada ou metastática em tratamento de primeira linha, foram desenvolvidos modelos econômicos para avaliar o impacto orçamentário da incorporação de osimertinibe mais QT ou amivantamabe mais lazertinibe, comparados a osimertinibe em monoterapia e o custo por evento evitado (COPE — *Cost of Preventing an Event*).

Os resultados do modelo de impacto orçamentário foram apresentados em impacto orçamentário incremental em um horizonte de tempo de cinco anos após a incorporação dos regimes avaliados. A análise de custos por evento evitado utilizou a metodologia de COPE (Maharaj, 2007), considerando as estimativas de proporção de pacientes livres de eventos de SLP ou SG obtidas diretamente a partir das curvas de Kaplan-Meier, com base nos resultados dos estudos FLAURA2 e MARIPOSA (Cho *et al*., 2024; Planchard *et al*., 2023).

Os desfechos clínicos utilizados nas análises foram obtidos preferencialmente a partir das proporções observadas reportadas nos estudos FLAURA2 e MARIPOSA ou extraídas por digitalização das curvas de Kaplan-Meier nos marcos temporais de interesse. Quando necessária, a extrapolação foi utilizada apenas de forma residual, restrita ao trecho terminal do estudo MARIPOSA, exclusivamente para completar o horizonte temporal da análise de impacto orçamentário

Estimativa da população elegível

A população elegível foi definida com base na estimativa de população adulta do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para o ano de 2026. A partir disso, foram aplicados os filtros necessários para estimar a população de pacientes adultos com CPNPC *EGFR*m localmente avançado ou metastático atendidos pela saúde suplementar brasileira. Apenas pacientes incidentes foram considerados, não sendo incluídos pacientes previamente diagnosticados, devido ao fato de os tratamentos avaliados serem de primeira linha. Adicionalmente, considerou-se um crescimento populacional anual de 0,8%, conforme dados do IBGE, para estimar a população dos anos 2027 a 2030.

Estimativas de sobrevida e duração do tratamento

Para estimar o número de pacientes vivos em tratamento primário e em linhas subsequentes, foram utilizados dados dos estudos FLAURA2 e MARIPOSA. A proporção de pacientes vivos e em SLP foi estimada ao longo do acompanhamento com base nas curvas de SG e SLP de cada estudo. A mediana da duração do tratamento foi utilizada como *proxy* para parametrizar o risco de descontinuação em cada ciclo do modelo, de modo que a proporção acumulada de pacientes em tratamento atingisse 50% no tempo correspondente à mediana reportada em cada estudo. Assim, a mediana não foi aplicada como uma duração fixa uniforme por paciente, mas como parâmetro para representar a redução progressiva da permanência em tratamento ao longo do tempo. Os pacientes que permaneciam sem progressão ao final de cada período continuavam sendo contabilizados no tratamento primário nos períodos subsequentes, enquanto os pacientes vivos após progressão eram alocados aos tratamentos subsequentes.

No modelo de impacto orçamentário, os dados do braço de osimertinibe em monoterapia foram derivados do estudo FLAURA2 tanto para o cenário base como para os cenários alternativos 1, 3 e 4. Para o cenário alternativo 2, foi considerada a curva de osimertinibe em monoterapia do estudo MARIPOSA.

Para as análises de COPE, a comparação do regime de amivantamabe associado a lazertinibe foi realizada em relação ao braço de osimertinibe do estudo MARIPOSA, enquanto a comparação do regime de osimertinibe associado a QT foi feita em relação ao braço de osimertinibe do estudo FLAURA2.

Painel de especialistas

Foi conduzido um painel de especialistas para determinar as terapias subsequentes e as taxas de adoção previstas em cada cenário alternativo definido. A seleção contemplou cinco oncologistas com ampla experiência no tratamento de pacientes com CPNPC *EGFRm* na saúde suplementar, de diferentes regiões do país, para refletir a diversidade de contextos assistenciais. O encontro ocorreu presencialmente em abril de 2025 e seguiu um processo estruturado de discussão e validação coletiva, no qual os especialistas debateram evidências, alinharam premissas e convergiram para estimativas consensuais de tratamentos subsequentes e taxas de adoção das tecnologias avaliadas.

Terapias subsequentes

Os tratamentos utilizados pós-progressão foram definidos a partir da diretriz da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) de 2025, considerando os tratamentos disponíveis na saúde suplementar, e validados por meio do painel de especialistas previamente citado. Assumiu-se uma distribuição média entre as alternativas definidas pelo painel de especialistas.

Avaliação de custos

Os custos considerados foram a aquisição dos medicamentos de primeira linha (osimertinibe, QT, amivantamabe e lazertinibe), medicamentos subsequentes, taxa de administração de medicamentos e custo do manejo de eventos adversos. Seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Análises de Impacto Orçamentário, não foi considerada a taxa de desconto anual.

A posologia seguiu os protocolos descritos nas bulas aprovadas no Brasil para cada medicamento. Os preços de aquisição foram obtidos na tabela CMED de maio de 2026, utilizando Preço Fábrica com 0% de ICMS para medicamentos

listados no Convênio Confaz nº 162/94 e Preço Fábrica com 18% de ICMS para os demais. Para medicamentos intravenosos, incluiu-se um custo adicional de R$ 101,81 por infusão, correspondente ao procedimento de terapia oncológica com aplicação intra-arterial ou intravenosa de medicamentos, com infusão mínima de seis horas (TUSS 2.01.04.28-6) listado na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). O número de infusões consideradas para cada tratamento levou em consideração as posologias descritas em bula e disponíveis na Tabela Suplementar 1. O cálculo das doses baseou-se em uma superfície corporal de 1,789 m^2, calculada a partir do peso médio de 70,3 kg, conforme reportado no estudo MARIPOSA, e da altura de 166,9 cm, conforme dados do IBGE (IBGE, 2018).

Conforme as recomendações em bula dos medicamentos, no tratamento com osimertinibe associado à QT, foram incluídos custos de pré-medicação com dexametasona 8 mg, três doses por infusão, de acordo com a bula do pemetrexede (Teva Farmacêutica Ltda., 2024). Já para amivantamabe associado a lazertinibe, foram incluídos os custos com dexametasona 10 mg (uma dose), difenidramina (média de 37,5 mg) e paracetamol (média de 875 mg), pré-medicamentos estabelecidos pela bula do amivantamabe (Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., 2025b). Ainda conforme a bula do amivantamabe, a anticoagulação profilática é recomendada durante os primeiros quatro meses de tratamento. Assim, foram incluídos custos com rivaroxabana 10 mg ao dia por quatro meses no início do tratamento, por ser um medicamento comumente utilizado para anticoagulação ambulatorial na prática clínica.

A análise dos custos relacionados a eventos adversos considerou apenas eventos de grau ≥ 3 com frequência superior a 5% em pelo menos um braço dos estudos MARIPOSA ou FLAURA2. Quando algum braço demonstrasse frequência superior a 5%, a frequência desse evento adverso em todos os braços de ambos os estudos era inclusa (Tabela 1). As frequências de eventos para osimertinibe em monoterapia foram derivadas do FLAURA2. Para cada evento, identificou-se um CID-10 correspondente, sendo atribuídos custos médios de hospitalização a partir do sistema de Troca de Informações da Saúde Suplementar (TISS). O custo médio por paciente foi obtido multiplicando a incidência de cada evento pelo respectivo custo unitário.

Cenário base e cenários alternativos

Como tratamento padrão para o cenário base, foi utilizado osimertinibe em monoterapia, que já se encontra incorporado no rol da ANS, conforme os critérios do estudo FLAURA (ANS, 2025). Embora o gefitinibe, o erlotinibe e o afatinibe estejam disponíveis na saúde suplementar por meio da diretriz de utilização (DUT) 64 (ANS, 2025), eles não foram incluídos como comparadores, pois o osimertinibe em monoterapia representa a prática clínica vigente, sendo recomendado pelas principais diretrizes clínicas nacionais e internacionais como tratamento preferencial para esse perfil de pacientes (Hendriks *et al.*, 2023; NCCN, 2025; Reuss *et al.*, 2025; SBOC, 2025).

Nos cenários alternativos, considerou-se a incorporação dos regimes de osimertinibe associado a quimioterapia e de amivantamabe associado a lazertinibe.

Dessa forma, os esquemas de tratamento comparados foram:

- Osimertinibe em monoterapia (padrão de tratamento atual)
- Osimertinibe associado a QT
- Amivantamabe associado a lazertinibe

As posologias desses tratamentos estão descritas na Tabela Suplementar 1.

Tabela 1. Eventos adversos de grau ≥ 3 ocorrendo em 5% ou mais dos participantes em qualquer um dos grupos avaliados

Eventos adversos	Ami + lazer (estudo MARIPOSA)	Osi + QT (estudo FLAURA)	Osi em monoterapia (estudo FLAURA)
Paroníquia	10,9%	0,7%	0,4%
Reação relacionada à infusão	6,4%	0,0%	0,0%
Erupção cutânea	15,4%	0,4%	0,0%
Hipoalbuminemia	5,2%	0,0%	0,0%
Dermatite acneiforme	8,3%	1,1%	0,7%
Embolia pulmonar	8,3%	0,0%	0,0%
Anemia	3,8%	19,9%	0,4%
Trombocitopenia	0,2%	6,9%	1,1%
Neutropenia	0,0%	13,4%	0,7%
Diminuição da contagem de neutrófilos	0,0%	11,2%	0,7%
Diminuição da contagem de plaquetas	0,0%	7,6%	0,0%

ami: amivantamabe; lazer: lazertinibe; QT: quimioterapia; Osi: osimertinibe.

Para calcular o impacto orçamentário das diferentes possibilidades de incorporação, foram avaliados quatro cenários de pós-incorporação. Cada cenário considerou uma taxa de adoção diferente, que representa a velocidade e a abrangência esperadas para a incorporação das tecnologias avaliadas na prática clínica em cada cenário. As taxas foram obtidas a partir do painel de especialistas.

Os cenários alternativos 1 e 2 consideraram a incorporação de apenas uma das tecnologias: osimertinibe associado a QT ou amivantamabe associado a lazertinibe, respectivamente (Tabela 2). Os cenários alternativos 3 e 4 consideraram a incorporação das duas tecnologias, porém com taxas de adoção diferentes em cada cenário (Tabela 3 e Tabela 4).

Tabela 2. Resultados da análise de impacto orçamentário – cenários alternativos 1 e 2

Ano		2026	2027	2028	2029	2030	Total
Cenário base – Osimertinibe em monoterapia							
Taxa de adoção		100%	100%	100%	100%	100%	
Pacientes		532	537	541	545	550	2.705
Custos		**R$ 245.325.676**	**R$ 504.768.548**	**R$ 712.580.365**	**R$ 875.516.683**	**R$ 1.012.603.605**	**R$ 3.350.794.878**
Cenário alternativo 1							
Taxa de adoção[a]	Osi mono	90%	80%	60%	40%	30%	
	Osi + QT	10%	20%	40%	60%	70%	
Pacientes	Osi mono	479	429	325	218	165	1.616
	Osi + QT	53	107	216	327	385	1.089
Custos	Osi mono	R$ 220.793.109	R$ 429.557.910	R$ 540.558.162	R$ 563.223.612	R$ 549.404.388	R$ 2.303.537.181
	Osi + QT	R$ 50.532.131	R$ 151.722.213	R$ 302.386.887	R$ 469.421.273	R$ 622.924.283	R$ 1.596.986.788
Custo incremental		**R$ 25.999.563**	**R$ 76.511.575**	**R$ 130.364.684**	**R$ 157.128.203**	**R$ 159.725.066**	**R$ 549.729.091**
Cenário alternativo 2							
Taxa de adoção[a]	Osi mono	90%	80%	60%	40%	30%	
	Ami + lazer	10%	20%	40%	60%	70%	
Pacientes	Osi mono	479	429	325	218	165	1.616
	Ami + lazer	53	107	216	327	385	1.089
Custos	Osi mono	R$ 220.793.109	R$ 429.557.910	R$ 540.558.162	R$ 563.223.612	R$ 549.404.388	R$ 2.303.537.181
	Ami + lazer	R$ 78.137.909	R$ 209.406.718	R$ 458.258.042	R$ 789.496.306	R$ 1.100.961.751	R$ 2.636.260.726
Custo incremental		**R$ 53.605.342**	**R$ 134.196.080**	**R$ 286.235.839**	**R$ 477.203.235**	**R$ 637.762.533**	**R$ 1.589.003.029**

[a]Painel de especialistas. Osi mono: osimertinibe em monoterapia; osi + QT: osimertinibe associado a quimioterapia; ami + lazer: amivantamabe associado a lazertinibe.

Tabela 3. Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário alternativo 3

Ano		2026	2027	2028	2029	2030	Total
Cenário base – Osimertinibe em monoterapia							
Taxa de adoção		100%	100%	100%	100%	100%	
Pacientes		532	537	541	545	550	2705
Custos		**R$ 245.325.676**	**R$ 504.768.548**	**R$ 712.580.365**	**R$ 875.516.683**	**R$ 1.012.603.605**	**R$ 3.350.794.878**
Cenário alternativo 3							
Taxa de adoção[a]	Osi mono	90%	70%	50%	30%	10%	
	Osi + QT	5%	20%	40%	55%	70%	
	Ami + lazer	5%	10%	10%	15%	20%	
Pacientes	Osi mono	479	376	270	164	55	1.344
	Osi + QT	27	107	216	300	385	1.035
	Ami + lazer	27	54	54	82	110	326
Custos	Osi mono	R$ 220.793.109	R$ 404.824.126	R$ 489.667.296	R$ 491.381.117	R$ 435.787.232	R$ 2.042.452.880
	Osi + QT	R$ 16.902.126	R$ 81.642.146	R$ 202.433.603	R$ 351.041.027	R$ 521.497.328	R$ 1.173.516.229
	Ami + lazer	R$ 39.068.955	R$ 104.703.359	R$ 149.704.081	R$ 221.930.431	R$ 313.075.374	R$ 828.482.199
Custo incremental		**R$ 31.438.513**	**R$ 86.401.083**	**R$ 129.224.615**	**R$ 188.835.893**	**R$ 257.756.328**	**R$ 693.656.431**

Tabela 4. População elegível para a análise de impacto orçamentário

Parâmetro	Estimativa	Número de pacientes	Fonte
População brasileira (≥18 anos)	164.457.318	164.457.318	Dados IBGE, 2025 (IBGE, 2025)
Cobertura de saúde suplementar (informação disponível para ≥ 15 anos)	24,6%	40.456.500	Dados ANS, 2024 (ANS, 2024)
Incidência de câncer de pulmão	0,0151%	6.093	Estimativa Inca, 2023 (Brasil, 2023)
Proporção de CPNPC	88,0%	5.362	Estudo de Araujo, 2018 (Araujo *et al.*, 2018)
Adenocarcinoma de pulmão	51,5%	2.763	Estudo de Luo, 2025 (Luo *et al.*, 2025)
Proporção com diagnóstico em estágio avançado	79,6%	2.199	Estudo de Araujo, 2014 (Araujo *et al.*, 2014)
Mutação em *EGFR*	24,2%	532	Estudo de Montella, 2023 (Montella *et al.*, 2023)

CPNPC: carcinoma de pulmão de não pequenas células; *EGFR*: receptor do fator de crescimento epidérmico.

A taxa de adoção utilizada no cenário alternativo 3 foi obtida por meio do painel de especialistas descrito anteriormente. O painel de especialistas considerou que a experiência clínica prévia com osimertinibe e QT isoladamente poderia favorecer a adoção mais rápida dessa combinação em relação à combinação amivantamabe mais lazertinibe. Entretanto, para avaliar um cenário em que ambas as tecnologias tivessem a mesma participação de mercado, foi calculado o cenário alternativo 4. Nesse cenário, foi considerada a mesma participação de mercado do osimertinibe em monoterapia que foi sugerida pelo painel de especialistas, porém dividindo igualmente a parcela restante entre as duas tecnologias avaliadas.

Análise de COPE

Foi conduzida uma análise baseada no conceito de COPE, em que se calculou o custo incremental por paciente adicional em SLP ou SG em marcos temporais predefinidos (Maharaj, 2007). Nessa análise, foram utilizadas as diferenças absolutas entre as proporções de pacientes em SLP e SG reportadas nos artigos nos seguimentos de um e dois anos para SLP e um, dois e três anos para SG. O resultado dessa análise representa o custo incremental acumulado por paciente adicional sem o evento de interesse (SLP ou SG) na coorte no final de cada período avaliado.

Nessa análise, apenas os custos medicamentosos foram considerados, incluindo medicamentos iniciais e subsequentes, utilizando a duração do tratamento, para determinar a proporção de pacientes no tratamento inicial em cada mês do seguimento, e a diferença entre a SG e os pacientes em tratamento, para determinar os custos com medicamentos subsequentes. Para estimar o número de pacientes vivos e em tratamento, tanto na linha primária quanto nas subsequentes, foram utilizados dados dos estudos FLAURA2 e MARIPOSA. A proporção de pacientes vivos em cada mês de seguimento foi obtida por meio da digitalização das curvas de SG, disponíveis até 60 meses no FLAURA2 e até 48 meses no MARIPOSA. Para estimar as proporções entre 48 e 60 meses no MARIPOSA, aplicou-se uma extrapolação exponencial baseada nos dados observados no intervalo de 0 a 48 meses. A digitalização utilizou a ferramenta PlotDigitizer, versão 3.1.6.

Para estimar as proporções entre 48 e 60 meses no MARIPOSA, os dados entre 0 e 48 meses da curva de Kaplan-Meier foram utilizados para calibrar as distribuições paramétricas. As curvas foram selecionadas por meio do melhor critério de informação de Akaike (AIC) e do critério de informação bayesiano (BIC), além da inspeção visual (Tabela Suplementar 2, Figura Suplementar 1 e Figura Suplementar 2). Com base nesses critérios, a distribuição exponencial foi selecionada, que correspondeu ao segundo melhor BIC e ao quinto melhor AIC para amivantamabe + lazertinibe e ao quinto melhor BIC e AIC para osimertinibe. Essa foi considerada a melhor curva, porque apresenta um risco constante, e observou-se que o risco tendeu a ficar constante a partir de 24 meses com amivantamabe + lazertinibe e a partir de 12 meses com osimertinibe. O melhor desempenho no AIC e BIC de outras curvas parece ter sido explicado principalmente por mudanças nos riscos nos primeiros 12 a 24 meses de seguimento. Assim, a curva exponencial foi considerada como uma descrição mais acurada do seguimento entre 48 e 60 meses.

A análise de COPE não se baseou em extrapolação paramétrica de longo prazo, mas nas proporções observadas de pacientes em SLP e SG reportadas nas publicações e, quando necessário, extraídas por digitalização das curvas de Kaplan-Meier.

Análises de sensibilidade

Na análise de impacto orçamentário, uma análise de sensibilidade determinística foi conduzida para avaliar o impacto de alterações nos parâmetros de incidência do CPNPC *EGFR*m e dos custos de medicamentos e eventos nos resultados. Além

disso, foram conduzidas as seguintes análises de cenário para a análise de COPE:

- Análise considerando o Preço Fábrica 18% para todos os medicamentos, em vez do Preço Fábrica 0% ou 18% conforme as isenções vigentes;
- Medicamentos subsequentes conforme o utilizado nos estudos FLAURA2 ou MARIPOSA, em vez do painel de especialistas.

Os parâmetros utilizados no modelo, bem como seus valores mínimos e máximos estão descritos na Tabela 5.

RESULTADOS

Custos dos medicamentos

Os custos por ciclo (28 dias) foram estimados em R$ 31.954,01 para osimertinibe e R$ 52.963,19 para osimertinibe associado a QT, enquanto para amivantamabe associado a lazertinibe, R$ 213.217,62 no ciclo 1 e R$ 125.408,48 a partir do ciclo 2 (Tabela 5). Vale apontar que o osimertinibe e os quimioterápicos estão isentos de ICMS segundo o Convênio Confaz nº 162/94. Conforme a utilização de medicamentos segundo o painel de especialistas, os custos foram estimados em R$ 60.506,08 pós-osimertinibe associado a QT, R$ 52.278,13 pós-amivantamabe associado a lazertinibe e R$ 59.584,24 pós-osimertinibe em monoterapia (Tabela Suplementar 3).

Custeio de eventos adversos

O custo total para eventos adversos foi estimado em R$ 7.127,70 para pacientes com amivantamabe mais lazertinibe e R$ 10.252,38 para osimertinibe mais QT; para osimertinibe apenas, o custo foi estimado em R$ 1.042,58 (conforme o estudo MARIPOSA) ou R$ 624,35 (conforme o estudo FLAURA2) (Tabela Suplementar 4).

Tabela 5. Parâmetros utilizados no modelo

Parâmetro	Estimativa central	Intervalo mínimo	Intervalo máximo	Referência
População brasileira (≥18 anos)	164.457.318	123.342.989	205.571.648	(IBGE, 2024)
Cobertura de saúde suplementar (≥15 anos)	24,6%	18,5%	30,8%	(ANS, 2024)
Incidência de câncer de pulmão	0,0151%	0,0113%	0,0188%	(Inca, 2023)
Proporção de CPNPC	88,0%	63,8%	100,0%	(Araujo *et al.*, 2018)
Adenocarcinoma de pulmão	51,5%	38,6%	64,4%	(Luo *et al.*, 2025)
Proporção com diagnóstico em estágio avançado	79,6%	59,7%	99,5%	(Araujo *et al.*, 2014)
Mutação em *EGFR*	24,2%	18,2%	30,3%	(Montella *et al.*, 2023)
Crescimento populacional anual	0,8%	0,6%	1,0%	(IBGE, 2024)
Custo de osimertinibe 80 mg x 30 cps	R$ 34.236,44	R$ 25.677,33	R$ 42.795,55	(Anvisa, 2025)
Custo de amivantamabe 350 mg em frasco com 7 ml de solução	R$ 11.226,69	R$ 8.420,02	R$ 14.033,36	(Anvisa, 2025)
Custo de lazertinibe 240 mg x 30 cps	R$ 40.623,32	R$ 30.467,49	R$ 50.779,15	(Anvisa, 2025)
Custo de cisplatina (por ciclo)	R$ 975,00	R$ 731,25	R$ 1.218,74	(Anvisa, 2025)
Custo de carboplatina (por ciclo)	R$ 2.374,59	R$ 1.780,94	R$ 2.968,24	(Anvisa, 2025)
Custo de pemetrexede (por ciclo)	R$ 19.334,38	R$ 14.500,79	R$ 24.167,98	(Anvisa, 2025)
Custo de dexametasona (por ciclo)	R$ 11,66	R$ 8,74	R$ 14,57	(Anvisa, 2025)
Custo de paclitaxel (por ciclo)	R$ 34.860,59	R$ 26.145,44	R$ 43.575,73	(Anvisa, 2025)
Custo de ramucirumabe (por ciclo)	R$ 35.971,33	R$ 26.978,50	R$ 44.964,16	(Anvisa, 2025)
Custo de atezolizumabe (por ciclo)	R$ 37.863,16	R$ 28.397,37	R$ 47.328,95	(Anvisa, 2025)
Custo de bevacizumabe (por ciclo)	R$ 20.546,99	R$ 15.410,24	R$ 25.683,73	(Anvisa, 2025)
Custo de docetaxel (por ciclo)	R$ 10.427,69	R$ 7.820,77	R$ 13.034,61	(Anvisa, 2025)
Custo de administração de medicamentos	R$ 101,81	R$ 76,36	R$ 127,26	(Associação Médica Brasileira, 2025) referente ao TUSS 20104286
Custo eventos adversos com amivantamabe + lazertinibe	R$ 7.127,70	R$ 5.345,77	R$ 8.909,62	(Cho *et al.*, 2024)
Custo eventos adversos com osimertinibe + QT	R$ 10.252,38	R$ 7.689,28	R$ 12.815,47	(Planchard *et al.*, 2023)
Custo eventos adversos com osimertinibe	R$ 624,35	R$ 468,26	R$ 780,44	(Cho *et al.*, 2024)

Os ciclos são de 28 dias. CPNPC: câncer de pulmão de não pequenas células; *EGFR*: receptor do fator de crescimento epidérmico; QT: quimioterapia.

Resultados de impacto orçamentário

A população total elegível foi estimada em 532 pacientes incidentes no primeiro ano (Tabela 6). Para os anos subsequentes, considerou-se uma taxa de crescimento populacional de 0,8% ao ano, derivada de dados do IBGE (IBGE, 2025) (Tabela Suplementar 5).

Com a incorporação apenas de osimertinibe mais QT (cenário alternativo 1), o impacto orçamentário foi de aproximadamente R$ 549,7 milhões em cinco anos. Já com a incorporação apenas de amivantamabe mais lazertinibe (cenário alternativo 2), o impacto orçamentário de cinco anos foi de aproximadamente R$ 1,6 bilhão (Tabela 2 e Figura 1).

O cenário alternativo 3 foi baseado na incorporação das duas tecnologias, considerando a taxa de adoção definida pelo painel de especialistas (maior taxa de incorporação para osimertinibe mais QT do que para amivantamabe mais lazertinibe). O impacto orçamentário acumulado em cinco anos foi de R$ 693,7 milhões (Tabela 3 e Figura 1). No cenário alternativo 4, as taxas de adoção foram distribuídas igualmente entre os novos tratamentos, levando a um impacto de aproximadamente R$ 1,1 bilhão em cinco anos (Tabela 4 e Figura 1).

Análises de sensibilidade

Para os cenários alternativos 1, 3 e 4, a análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário mostrou maior impacto nos resultados com a variação dos parâmetros epidemiológicos na população elegível (cobertura de saúde suplementar, incidência de câncer de pulmão e proporção de CPNPC). Já no cenário alternativo 2, a variável que apresentou maior impacto nos resultados foi o custo do amivantamabe seguido dos parâmetros de epidemiologia (Figura

Tabela 6. Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário alternativo 4

Ano		2026	2027	2028	2029	2030	Total
Cenário alternativo 4							
Taxa de adoção[a]	Osi mono	90%	70%	50%	30%	10%	
	Osi + QT	5%	15%	25%	35%	45%	
	Ami + lazer	5%	15%	25%	35%	45%	
Pacientes	Osi mono	479	376	270	164	55	1344
	Osi + QT	27	80	135	191	247	681
	Ami + lazer	27	80	135	191	247	681
Custos	Osi mono	R$ 220.793.109	R$ 404.824.126	R$ 489.667.296	R$ 491.381.117	R$ 435.787.232	R$ 2.042.452.880
	Osi + QT	R$ 16.902.126	R$ 64.601.389	R$ 137.302.353	R$ 229.933.960	R$ 338.417.983	R$ 787.157.811
	Ami + lazer	R$ 39.068.955	R$ 144.092.757	R$ 294.978.687	R$ 479.290.342	R$ 688.995.976	R$ 1.646.426.717
Custo incremental		**R$ 31.438.513**	**R$ 108.749.724**	**R$ 209.367.971**	**R$ 325.088.736**	**R$ 450.597.586**	**R$ 1.125.242.530**

[a]Painel de especialistas. Osi mono: osimertinibe em monoterapia; osi + QT: osimertinibe associado a quimioterapia; ami + lazer: amivantamabe associado a lazertinibe.

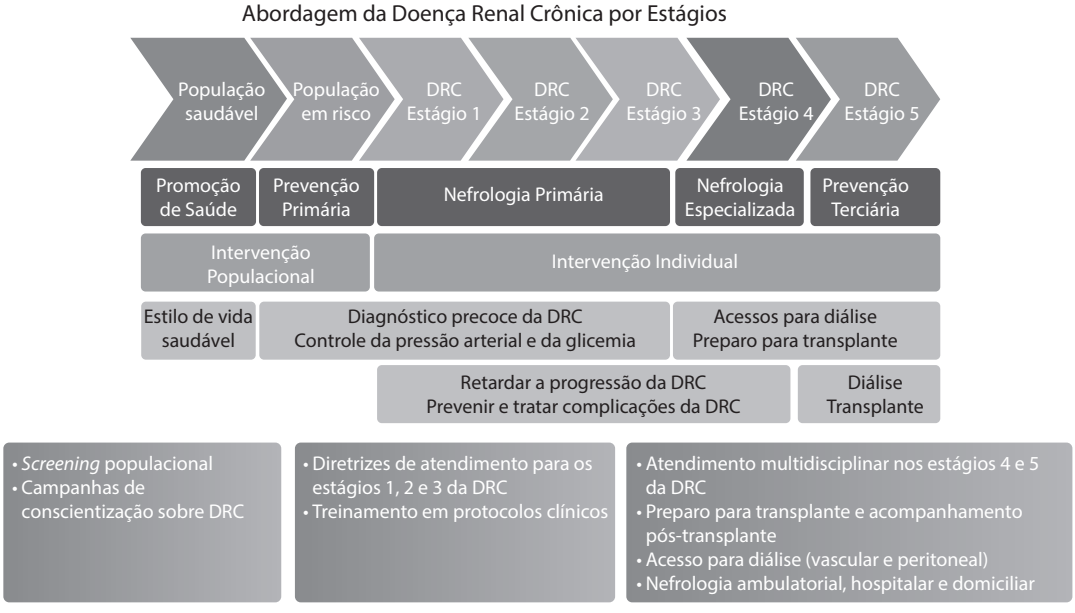


Figura 1. Impacto orçamentário incremental dos cenários alternativos 1, 2, 3 e 4.

Suplementar 3, Figura Suplementar 4, Figura Suplementar 5 e Figura Suplementar 6). Houve pouca influência das análises de cenário nos resultados da análise de COPE (Tabela Suplementar 6 e Tabela Suplementar 7).

Resultados da análise COPE

Na análise de COPE, ao fim do primeiro ano, o custo incremental foi estimado em R$ 233.034 para o esquema osimertinibe associado a QT e em R$ 1.028.823 para amivantamabe associado a lazertinibe (Tabela 7). No fim do segundo ano, esses valores acumulados chegaram a R$ 389.796 e R$ 1.602.747, respectivamente, e, no fim do terceiro ano, os valores acumulados totalizaram R$ 545.153 e R$ 1.999.901, respectivamente.

O uso de osimertinibe mais QT evitou o evento de progressão em 14% dos pacientes no fim do primeiro ano e em 16% no fim do segundo ano, enquanto amivantamabe mais lazertinibe evitou o evento de progressão em 8% no primeiro ano e em 13% no segundo ano. Na análise de COPE (progressão), isso corresponde a R$ 1.664.530 e R$ 2.436.225 por evento de progressão evitado no fim dos anos 1 e 2 com osimertinibe mais QT e a R$ 12.860.287 e R$ 12.328.826 com amivantamabe mais lazertinibe, respectivamente.

Para osimertinibe mais QT, no desfecho de SG, o primeiro ano apresentou uma diferença absoluta não favorável, devido ao cruzamento precoce das curvas. No segundo e no terceiro ano, o incremento na proporção de óbitos evitados foi de 8% e 12%, respectivamente, resultando em um COPE (óbito) de R$ 4.872.451 no segundo ano e de R$ 4.542.942 no terceiro ano. Para amivantamabe mais lazertinibe, o incremento respectivo foi de 2%, 5% e 9%, correspondendo a um COPE (óbito) de R$ 51.441.148, R$ 32.054.948 e R$ 22.221.126, respectivamente.

Discussão

Os resultados deste estudo retratam os benefícios observados nos estudos FLAURA2 e MARIPOSA em termos de ganhos de SLP e SG, embora com custos incrementais. Apesar de os custos serem considerados elevados, osimertinibe mais QT apresentou resultados favoráveis, comparado ao tratamento com amivantamabe mais lazertinibe, tanto em impacto orçamentário como na análixe de COPE.

Comparando os cenários de incorporações avaliados, o impacto orçamentário total da possível incorporação de osimertinibe mais QT (cenário alternativo 1) foi aproximadamente 2,9 vezes inferior (R$ 549,7 milhões *vs.* R$ 1,6 bilhão) ao de uma possível incorporação de amivantamabe mais lazertinibe (cenário alternativo 2).

Os cenários de incorporação conjunta apresentaram impacto orçamentário incremental intermediário em relação aos cenários de incorporação individual. O cenário alternativo 3, que considerou a taxa de adoção sugerida pelo painel de especialistas teve impacto orçamentário incremental aproximado de R$ 693,7 milhões em cinco anos. E o cenário alternativo 4, que considerou a mesma taxa de adoção para ambas as tecnologias, resultou em aproximadamente R$ 1,1 bilhão de impacto orçamentário incremental no mesmo período. Além disso, a análise de COPE também demonstrou valores 5–8 vezes menores para osimertinibe mais QT, em comparação a amivantamabe mais lazertinibe, nos diferentes desfechos avaliados. E a análise de sensibilidade demonstrou que mesmo com todos os Preços Fábrica com 18% de ICMS, os custos por evento evitado de osimertinibe mais QT foram 4–6 vezes menores em relação a amivantamabe mais lazertinibe. Em todos os cenários testados, as análises de

Tabela 7. Resultados da análise baseada em COPE

Tratamento	Custo incremental	Proporção em SLP incremental	Proporção em SG incremental	COPE (progressão)	COPE (óbito)
COPE no fim do ano 1					
Osimertinibe associado a quimioterapia	R$ 233.034	14%	-	R$ 1.664.530	Diferença absoluta não favorável neste marco temporal[a]
Amivantamabe associado a lazertinibe	R$ 1.028.823	8%	2%	R$ 12.860.287	R$ 51.441.148
COPE no fim do ano 2					
Osimertinibe associado a quimioterapia	R$ 389.796	16%	8%	R$ 2.436.225	R$ 4.872.451
Amivantamabe associado a lazertinibe	R$ 1.602.747	13%	5%	R$ 12.328.826	R$ 32.054.948
COPE no fim do ano 3					
Osimertinibe associado a quimioterapia	R$ 545.153	Não disponível	12%	Não disponível	R$ 4.542.942
Amivantamabe associado a lazertinibe	R$ 1.999.901	Não disponível	9%	Não disponível	R$ 22.221.126

[a]No estudo FLAURA2, as curvas de SG se cruzam precocemente em razão da adição da QT, o que pode reduzir temporariamente a proporção de pacientes vivos, o que não constitui evidência de efeito prejudicial. O benefício de SG do regime combinado emerge após o primeiro ano.
COPE: custo por evento evitado; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; QT: quimioterapia.

sensibilidade mostraram que não houve alteração substancial na interpretação dos achados, reforçando a consistência dos resultados.

Cabe ressaltar que a diferença absoluta de SG desfavorável no marco de 12 meses no estudo FLAURA2 é considerada como um efeito transitório decorrente da adição de QT, que aumenta a carga de toxicidade nos primeiros ciclos, elevando o risco de óbitos precoces. Dessa forma, a diferença negativa no ano 1 não representa evidência de efeito prejudicial intrínseco do regime combinado. O benefício incremental é observado a partir do segundo ano, com dados consistentes e com benefício clínico estatisticamente significativo favorecendo a terapia combinada.

Na mesma linha dessa interpretação, um estudo de comparação de custos apresentado no Congresso da ISPOR, realizado nos Estados Unidos em 2025, estimou, na perspectiva dos pagadores dos EUA, que o custo anual de osimertinibe mais QT por paciente foi aproximadamente três vezes inferior ao de amivantamabe mais lazertinibe, representando um custo de US$ 235.709 *vs*. US$ 662.200 no setor privado (Freeman *et al*., 2025).

No momento da elaboração da presente análise, ambas as combinações se encontram aprovadas pela *Canada's Drug Agency* e pela *Haute Autorité de Santé* (Canada's Drug Agency, 2025a; Canada's Drug Agency, 2025b; Haute Autorité de Santé, 2025a; Haute Autorité de Santé, 2025b). A combinação amivantamabe mais lazertinibe recebeu recomendação negativa do *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 2025a) e se encontra em avaliação pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)e pelo *Scottish Medicines Consortium* (SMC) (National Institute for Health and Care Excellence, 2025a; Scottish Medicines Consortium, 2025b). Já a combinação de osimertinibe mais QT se encontra aprovada pelo NICE, pelo SMC e pelo PBAC (National Institute for Health and Care Excellence, 2025b; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 2025b; Scottish Medicines Consortium, 2025a).

No Brasil, a associação de osimertinibe mais QT foi incorporada ao Rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) em abril de 2026. No entanto, a associação de amivantamabe mais lazertinibe ainda não foi avaliada pela agência (ANS, 2026; ANS, 2021). É importante ressaltar que os parâmetros epidemiológicos e de custos foram obtidos em conformidade com recomendações nacionais, utilizando dados da literatura brasileira e fontes oficiais, garantindo maior aplicabilidade ao contexto da saúde suplementar. Outro aspecto relevante foi a realização de análises de sensibilidade extensivas. Digno de nota é que os quimioterápicos utilizados em combinação com osimertinibe possuem genéricos e similares disponíveis no mercado brasileiro.

Destaca-se que este não é um estudo de custo-utilidade, que poderia retratar de forma mais abrangente a efetividade econômica, permitindo estimar razões de custo-utilidade incremental e comparações internacionais. Entretanto, resultados de impacto orçamentário e COPE podem auxiliar a tomada de decisão baseada em desfechos econômicos. A abordagem de COPE fornece uma métrica pontual, baseada em eventos, não sendo possível capturar benefícios longitudinais, qualidade de vida ou outros custos subsequentes. Também deve ser enfatizado que a ausência de comparações diretas limita a interpretação dos resultados, uma vez que não existem ensaios clínicos de fase III comparando osimertinibe mais QT com amivantamabe mais lazertinibe.

Este estudo apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. As estimativas epidemiológicas derivam de múltiplas fontes, com dados de diferentes países, embora tenham sido priorizadas as fontes com dados brasileiros. A escolha de osimertinibe em monoterapia como comparador para essa análise pode não representar de forma integral a assistência da saúde suplementar para esse perfil de pacientes. Além disso, as premissas de participação de mercado e terapias subsequentes baseiam-se em painel de especialistas, que não captura de forma exaustiva a heterogeneidade intrínseca da saúde suplementar brasileira. Por fim, a ausência de dados observacionais representativos da saúde suplementar para calibrar ou validar parâmetros-chave (por exemplo, padrões de tratamento subsequente, aderência e utilização de recursos) pode reduzir a precisão das estimativas de custo-efetividade.

Como sugestão para futuras análises que possam suprir as limitações deste estudo, uma comparação indireta entre ambas as combinações poderia enriquecer a discussão clínica, além de uma avaliação econômica completa, como um estudo de custo-utilidade, para capturar benefícios longitudinais, qualidade de vida ou outros custos subsequentes que não são completamente endereçados pela presente análise.

Em síntese, este estudo demonstra que, embora os novos regimes avaliados para CPNPC com mutação em *EGFR* proporcionem benefícios clínicos adicionais em termos de SLP, esses ganhos são associados a um impacto orçamentário incremental na saúde suplementar, que deve ser cuidadosamente ponderado, considerando principalmente o cenário heterogêneo da saúde suplementar no Brasil.

Referências

Accord Farmacêutica Ltda. Cisplatina [bula]. 2023. Available from: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=155370002.

Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). ANS Tabnet. 2024. Available from: http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_cc.def. Accessed on: Aug 27, 2025.

Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Rol de procedimentos e eventos em saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. 2021. Available from: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-deve-cobrir/anexo_i_rol_2021rn_4652021.pdf.

Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde: Anexo II. Available from: https://www.gov.br/ans/

pt-br/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/atualizacao-do-rol-de-procedimentos/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_RN632.2025.pdf. Accessed on: May 11, 2026.

Araujo LH, Baldotto CS, Zukin M, Vieira FM, Victorino AP, Rocha VR, et al. Survival and prognostic factors in patients with Non-Small Cell Lung Cancer treated in private health care. Rev Bras Epidemiol. 2014;17(4):1001-14.

AstraZeneca. Tagrisso (osimertinibe) [bula]. 2025. Available from: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=116180254.

Bacchi CE, Ciol H, Queiroga EM, Benine LC, Silva LH, Ojopi EB. Epidermal growth factor receptor and KRAS mutations in Brazilian lung cancer patients. Clinics (Sao Paulo). 2012;67(5):419–24.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Available from: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf.

Canada's Drug Agency. CDA guidelines on lazertinib and amivantamab. Available from: https://www.cda-amc.ca/lazertinib-and-amivantamab. Accessed on: Aug 27, 2025a.

Canada's Drug Agency. CDA Guidelines on Osimertinib and chemotherapy. Available from: https://www.cda-amc.ca/osimertinib-0. Accessed on: Aug 27, 2025b.

Cho BC, Lu S, Felip E, Spira AI, Girard N, Lee JS, et al. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2024;391(16):1486–98.

de Sá VK, Coelho JC, Capelozzi VL, de Azevedo SJ. Lung cancer in Brazil: epidemiology and treatment challenges. Lung Cancer (Auckl). 2016;7:141–8.

Diário Oficial da União. Resolução-RE nº 1.437, de 15 de abril de 2024. Available from: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-re-n-1.437-de-15-de-abril-de-2024-554193324.

Eurofarma. Karbo® (carboplatina) [bula]. 2025. Available from: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=100431543.

Ferreira C, Blunk V, Santana CF, Squiassi H. Impacto socioeconômico do câncer de pulmão não pequenas células no Brasil. J Bras Econ Saúde. 2016;8(2):91–8.

Ferreira CG, Zalis M, Zukin M, Castro G, Mathias C, Haddad C, et al. P2.01-31 Updated EGFR Mutation Frequency in 1,689 NSCLC Brazilian Patients – A National-Wide Study. J Thorac Oncol. 2018:13(10):S676.

Freeman H, Upton E, Karia PS, Rattigan-Brown Y, Hearmon N, Procter E, et al. Cost Comparison of Osimertinib Plus Chemotherapy Versus Amivantamab Plus Lazertinib for the First-Line Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic EGFR-Mutated NSCLC. ISPOR 2025. Available from: https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation-cti/ispor-2025/poster-session-4/cost-comparison-of-osimertinib-plus-chemotherapy-versus-amivantamab-plus-lazertinib-for-the-first-line-treatment-of-patients-with-locally-advanced-or-metastatic-egfr-mutated-nsclc.

Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2016;11(1):39–51.

Haute Autorité de Santé. HAS guidelines on lazertinib and amivantamab. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3639640/en/rybrevant-amivantamab-non-small-cell-lung-cancer-nsclc. Accessed on: Aug 27, 2025a.

Haute Autorité de Santé. HAS Guidelines on Osimertinib and chemotherapy. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3605179/fr/tagrisso-osimertinib-cancer-du-poumon. Accessed on: Aug 27, 2025b.

Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(4):358–76.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População. 2025. Available from: https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Sidra: Banco de Tabelas Estatísticas. 2018. Available from: https://sidra.ibge.gov.br/home/ipca/brasil.

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Lazcluze® (mesilado de lazertinibe monoidratado) [bula]. 2025a. Available from: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=112363447.

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Rybrevant® (amivantamabe) [bula]. 2025b. Available from: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=112363436.

Luo G, Zhang Y, Rumgay H, Morgan E, Langselius O, Vignat J, et al. Estimated worldwide variation and trends in incidence of lung cancer by histological subtype in 2022 and over time: a population-based study. Lancet Respir Med. 2025;13(4):348–63.

Maharaj R. Adding cost to number needed to treat: the COPE statistic. Evid Based Med. 2007;12(4):101–2.

Montella T, De Marchi P, Zalis M, Zukin M. EGFR mutation detection in Brazilian patients with non–small-cell lung cancer: lessons from real-world data scenario of molecular testing. JCO Glob Oncol. 2023:9:e2200426.

National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer. 2021. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-Small Cell Lung Cancer. 2025. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450.

National Institute for Health and Care Excellence. NICE guidelines on lazertinib and amivantamab. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11279. Accessed on: Aug 27, 2025a.

National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guidelines on Osimertinib and chemotherapy. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta1060/chapter/1-Recommendation. Accessed on: Aug 27, 2025b.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. PBAC Guidelines on lazertinib and amivantamab. Available from: https://www.pbs.gov.au/medicinestatus/document/1335.html. Accessed on: Aug 27, 2025a.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. PBAC Guidelines on Osimertinib and chemotherapy. Available from: https://www.pbs.gov.au/medicinestatus/document/99.html. Accessed on: Aug 27, 2025b.

Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, Yang JC, Yanagitani N, Kim SW, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2023;389(21):1935–48.

PlotDigitizer. PlotDigitizer: version 3.1.6 [Internet]. 2026. Available from: https://plotdigitizer.com. Accessed on: Dec 2, 2025.

Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGF -Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020;382(1):41–50.

Reuss JE, Kuruvilla S, Ismaila N, Azar IH, Feldman J, Furuya N, et al. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer with Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2025.1. J Clin Oncol. 2025;43(24):e31–e44.

Ricotti A, Sciannameo V, Balzi W, Roncadori A, Canavese P, Avitabile A, et al. Incidence and Prevalence Analysis of Non-Small-Cell and Small-Cell Lung Cancer Using Administrative Data. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(17):9076.

Rodriguez-Canales J, Parra-Cuentas E, Wistuba II. Diagnosis and molecular classification of lung cancer. In: Reckamp KL, editor. Lung cancer. v. 170. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 25–46.

Scottish Medicines Consortium. SMC Guidelines on Osimertinib and chemotherapy. Available from: https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/osimertinib-tagrisso-full-smc2736/public-summary/. Accessed on: Aug 27, 2025a.

Scottish Medicines Consortium. SMC Guidelines on lazertinib and amivantamab. Available from: https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/amivantamab-rybrevant-full-smc2834/. Accessed on: Aug 27, 2025b.

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de Tratamentos Oncológicos: Pulmão Não Pequenas Células: Doença Avançada. 2025. Available from: https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2025/pdf/Diretrizes-SBOC-2025---Pulmao-NSCLC-avancado-v8-FINAL.pdf.

Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;378(2):113–25.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209–49.

Teva Farmacêutica Ltda. Pemdia® (pemetrexede) [bula]. 2024. Available from: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=155730068.

Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, Fu XH, Han XR, Threapleton D, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2016;7(48):78985–93.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Tabela Suplementar 1. Esquemas e posologias recomendadas para o tratamento de CPNPC

Esquema	Posologia recomendada
Osimertinibe em monoterapia	**Osimertinibe:** 80 mg, uma vez ao dia por via oral, até progressão ou toxicidade inaceitável
Osimertinibe associado a quimioterapia	**Osimertinibe:** 80 mg, uma vez ao dia por via oral, até progressão ou toxicidade inaceitável **Pemetrexede:** 500 mg/m2, uma vez a cada três semanas, até progressão ou toxicidade inaceitável **Cisplatina:** 75 mg/m2, uma vez a cada três semanas, por até 4 ciclos Ou **Carboplatina:** dose definida pela área sob a curva (AUC) concentração-tempo de 5 mg por mililitro por minuto (AUC5), uma vez a cada três semanas, por até 4 ciclos
Amivantamabe associado a lazertinibe (menos de 80 kg)	**Amivantamabe:** • 1.050 mg semanalmente (semanas 1-4): ī Semana 1 – infusão dividida no dia 1 e no dia 2 ī Semanas 2 a 4 – infusão no dia 1 • 1.050 mg a cada duas semanas, a partir da semana 5 em diante **Lazertinibe:** 240 mg, uma vez ao dia

Fonte: Bula dos medicamentos (Accord Farmacêutica Ltda, 2023; AstraZeneca, 2025; Eurofarma, 2025; Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., 2025a, 2025b; Teva Farmacêutica Ltda., 2024), estudo FLAURA 2 (Planchard *et al*., 2023) e estudo MARIPOSA (Cho *et al*., 2024).

Tabela Suplementar 2. Resultados de AIC e BIC da parametrização das curvas para sobrevida global no estudo MARIPOSA

Função paramétrica	AIC	BIC
Amivantamabe + lazertinibe		
Exponencial	1830	1834
Weibull	1827	1835
Gompertz	1826	1834
Log-normal	1842	1850
Log-logístico	1830	1838
Gama generalizada	1828	1840
Osimertinibe		
Exponencial	2174	2178
Weibull	2147	2155
Gompertz	2149	2157
Log-normal	2178	2186
Log-logístico	2152	2160
Gama generalizada	2148	2160

AIC: critério de informação de Akakine; BIC: critério de informação bayesiano.

Tabela Suplementar 3. Custo dos medicamentos pós-descontinuação de acordo com o painel de especialistas

Protocolo	Custo total por ciclo	Custo total anual
Pós-osimertinibe associado a quimioterapia		
Manter osimertinibe reexposição a QT	R$ 51.300,05	R$ 669.190,85
MARIPOSA2	R$ 107.814,42	R$ 1.900.989,53
Impower150	R$ 95.645,32	R$ 1.247.659,07
Manter osimertinibe e realizar radioterapia	R$ 41.556,62	R$ 416.828,66
Quimio *doublet* Pt	R$ 20.321,04	R$ 265.080,66
Docetaxel + ramucirumabe	R$ 46.399,02	R$ 605.258,61
Custo utilizado	**R$ 60.506,08**	**R$ 850.834,56**
Pós-amivantamabe associado a lazertinibe		
Bevacizumabe associado a quimioterapia	R$ 40.868,02	R$ 533.108,74
Impower150	R$ 95.645,32	R$ 1.247.659,07
Quimio *doublet* PT	R$ 20.321,04	R$ 265.080,66
Custo utilizado	**R$ 52.278,13**	**R$ 681.949,49**
Pós-osimertinibe em monoterapia		
Manter osimertinibe reexposição a QT	R$ 51.300,05	R$ 669.190,85
MARIPOSA2	R$ 107.814,42	R$ 1.900.989,53
Impower150	R$ 95.645,32	R$ 1.247.659,07
Manter osimertinibe e realizar radioterapia	R$ 41.556,62	R$ 416.828,66
Bevacizumabe associado a QT	R$ 40.868,02	R$ 533.108,74
Quimio *doublet* Pt	R$ 20.321,04	R$ 265.080,66
Custo utilizado	**R$ 59.584,24**	**R$ 838.809,58**

QT: quimioterapia; Impower 150: atezolizumabe, bevacizumabe, carboplatina, paclitaxel; Quimio *doublet* Pt: pemetrexede, cisplatina, dexametasona.

Tabela Suplementar 4. Custos relacionados aos eventos adversos grau ≥ 3 ocorrendo em 5% ou mais dos participantes

Eventos adversos	Amivantamabe + lazertinibe (estudo MARIPOSA)	Osimertinibe (estudo MARIPOSA)	Osimertinibe + QT (estudo FLAURA)	Osimertinibe (estudo FLAURA)	Saúde suplementar
Paroníquia	10,9%	0,5%	0,7%	0,4%	R$ 13.855,94
Reação relacionada à infusão	6,4%	0,0%	0,0%	0,0%	R$ 12.444,28
Erupção cutânea	15,4%	0,7%	0,4%	0,0%	R$ 9.496,81
Hipoalbuminemia	5,2%	0,0%	0,0%	0,0%	R$ 7.793,16
Dermatite acneiforme	8,3%	0,0%	1,1%	0,7%	R$ 9.393,93
Embolia pulmonar	8,3%	2,3%	0,0%	0,0%	R$ 18.076,65
Anemia	3,8%	1,6%	19,9%	0,4%	R$ 16.118,43
Trombocitopenia	0,2%	1,2%	6,9%	1,1%	R$ 19.285,17
Neutropenia	0,0%	0,0%	13,4%	0,7%	R$ 16.269,79
Diminuição da contagem de neutrófilos	0,0%	0,0%	11,2%	0,7%	R$ 16.269,79
Diminuição da contagem de plaquetas	0,0%	0,0%	7,6%	0,0%	R$ 19.285,17
Custo total —saúde suplementar	R$ 7.127,70	R$ 1.042,58	R$ 10.252,38	R$ 624,35	

Tabela Suplementar 5. Fluxo de pacientes em tratamento primário ao final de cada ano

Cenário base							
			Início em 2026	**Início em 2027**	**Início em 2028**	**Início em 2029**	**Início em 2030**
Pacientes incidentes			**532**	**537**	**541**	**545**	**550**
Pacientes em tratamento ao final de cada ano[a]	Osimertinibe em monoterapia	2026	440	-	-	-	-
		2027	286	444	-	-	-
		2028	186	288	447	-	-
		2029	121	187	291	451	-
		2030	79	122	189	293	455
Cenário alternativo 1							
Pacientes em tratamento ao final de cada ano[a]	Osimertinibe em monoterapia	2026	396	-	-	-	-
		2027	257	355	-	-	-
		2028	167	231	268	-	-
		2029	109	150	174	180	-
		2030	71	97	113	117	136
	Osimertinibe + QT	2026	45	-	-	-	-
		2027	31	91	-	-	-
		2028	21	63	183	-	-
		2029	15	43	126	277	-
		2030	10	30	87	191	326
Cenário alternativo 2							
Pacientes em tratamento ao final de cada ano[a]	Osimertinibe em monoterapia	2026	396	-	-	-	-
		2027	257	355	-	-	-
		2028	167	231	268	-	-
		2029	109	150	174	180	-
		2030	71	97	113	117	136
	Amivantamabe + lazertinibe	2026	45	-	-	-	-
		2027	31	91	-	-	-
		2028	21	63	183	-	-
		2029	15	43	126	277	-
		2030	10	30	87	191	326
Cenário alternativo 3							
Pacientes em tratamento ao final de cada ano[a]	Osimertinibe em monoterapia	2026	396	-	-	-	-
		2027	257	311	-	-	-
		2028	167	202	224	-	-
		2029	109	131	145	135	-
		2030	71	85	94	88	45
	Osimertinibe + QT	2026	23	-	-	-	-
		2027	16	91	-	-	-
		2028	11	63	183	-	-
		2029	7	43	126	254	-
		2030	5	30	87	175	326
	Amivantamabe + lazertinibe	2026	22	-	-	-	-
		2027	14	44	-	-	-
		2028	9	28	44	-	-
		2029	6	18	28	67	-
		2030	4	11	18	43	90

Cenário base							
			Início em 2026	Início em 2027	Início em 2028	Início em 2029	Início em 2030
Pacientes incidentes			**532**	**537**	**541**	**545**	**550**
Cenário alternativo 4							
Pacientes em tratamento ao final de cada ano[a]	Osimertinibe em monoterapia	2026	396	-	-	-	-
		2027	257	311	-	-	-
		2028	167	202	224	-	-
		2029	109	131	145	135	-
		2030	71	85	94	88	45
	Osimertinibe + QT	2026	23	-	-	-	-
		2027	16	68	-	-	-
		2028	11	47	115	-	-
		2029	7	32	79	162	-
		2030	5	22	54	111	210
	Amivantamabe + lazertinibe	2026	22	-	-	-	-
		2027	14	66	-	-	-
		2028	9	42	111	-	-
		2029	6	27	71	157	-
		2030	4	17	45	100	203

[a]A tabela considera o número de pacientes em tratamento primário ao final de cada ano, considerando as taxas de sobrevida livre de progressão observadas nas curvas de cada tratamento. QT: quimioterapia.

Tabela Suplementar 6. Análise de sensibilidade de COPE utilizando medicamentos com custo de PF 18%

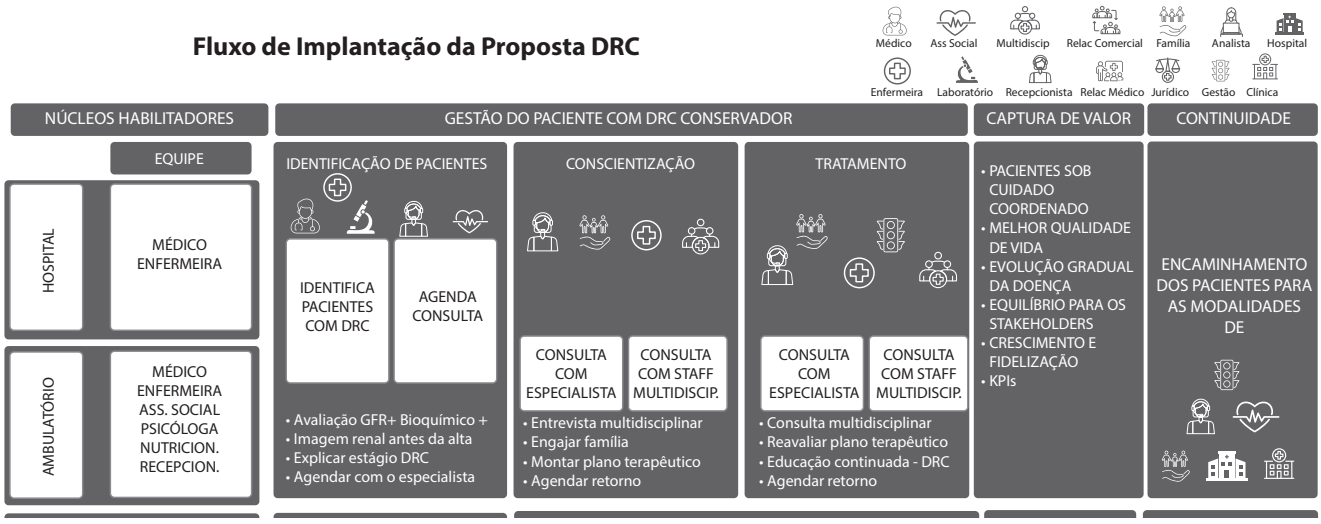
Resultados		Osimertinibe associado a quimioterapia	Amivantamabe associado a lazertinibe
Ano 1	Evento de SLP evitado	14,0%	8,0%
	Evento de SG evitado	-	2,0%
	Custo incremental	R$ 283.530	R$ 947.456
	Custo incremental/evento de SLP evitado	R$ 2.025.213	R$ 11.843.205
	Custo incremental/evento de SG evitado	Diferença absoluta não favorável neste marco temporal[a]	R$ 47.372.819
Ano 2	Evento de SLP evitado	16,0%	13,0%
	Evento de SG evitado	8,0%	5,0%
	Custo incremental	R$ 474.294	R$ 1.479.515
	Custo incremental/evento de SLP evitado	R$ 2.964.335	R$ 11.380.888
	Custo incremental/evento de SG evitado	R$ 5.928.671	R$ 29.590.310
Ano 3	Evento de SLP evitado	Não disponível	Não disponível
	Evento de SG evitado	12,0%	9,0%
	Custo incremental	R$ 663.434	R$ 1.855.008
	Custo incremental/evento de SLP evitado	Não disponível	Não disponível
	Custo incremental/evento de SG evitado	R$ 5.528.619	R$ 20.611.197

[a]No estudo FLAURA2, as curvas de SG se cruzam precocemente em razão da adição da QT, o que pode reduzir temporariamente a proporção de pacientes vivos, o que não constitui evidência de efeito prejudicial. O benefício de SG do regime combinado emerge após o primeiro ano.
PF: Preço Fábrica; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; COPE: *cost of preventing an event*. Em eventos evitados, considera-se a diferença de SLP ou SG entre o novo tratamento e osimertinibe, média por paciente.

Tabela Suplementar 7. Análise de sensibilidade de COPE utilizando como referência para medicamentos pós-descontinuação os medicamentos utilizados no estudo MARIPOSA e FLAURA2

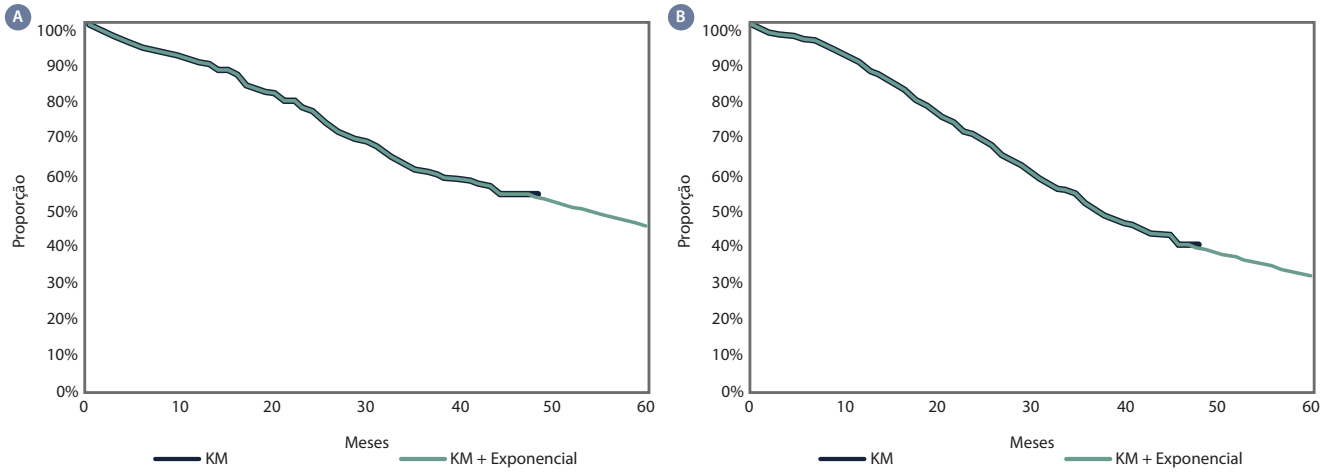
Resultados		Osimertinibe associado a quimioterapia	Amivantamabe associado a lazertinibe
Ano 1	Evento de SLP evitado	14,0%	8,0%
	Evento de SG evitado	-	2,0%
	Custo incremental	R$ 244.151	R$ 1.035.764
	Custo incremental/evento de SLP evitado	R$ 1.743.938	R$ 12.947.055
	Custo incremental/evento de SG evitado	Diferença absoluta não favorável neste marco temporal[a]	R$ 51.788.220
Ano 2	Evento de SLP evitado	16,0%	13,0%
	Evento de SG evitado	8,0%	5,0%
	Custo incremental	R$ 408.968	R$ 1.597.052
	Custo incremental/evento de SLP evitado	R$ 2.556.049	R$ 12.285.019
	Custo incremental/evento de SG evitado	R$ 5.112.099	R$ 31.941.050
Ano 3	Evento de SLP evitado	Não disponível	Não disponível
	Evento de SG evitado	12,0%	9,0%
	Custo incremental	R$ 552.501	R$ 1.968.782
	Custo incremental/evento de SLP evitado	Não disponível	Não disponível
	Custo incremental/evento de SG evitado	R$ 4.604.172	R$ 21.875.352

[a]No estudo FLAURA2, as curvas de SG se cruzam precocemente em razão da adição da QT, o que pode reduzir temporariamente a proporção de pacientes vivos, o que não constitui evidência de efeito prejudicial. O benefício de SG do regime combinado emerge após o primeiro ano.
SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; COPE: *cost of preventing an event*. Em eventos evitados, considera-se a diferença de SLP ou SG entre o novo tratamento e osimertinibe, média por paciente.



Curvas utilizadas para extrapolação de sobrevida global entre os meses 48 e 60 de seguimento. **A**: Curvas paramétricas para amivantamabe + lazertinibe; **B**: curvas paramétricas para osimertinibe.

Figura Suplementar 1. Curvas resultantes de diferentes funções paramétricas para sobrevida global no estudo MARIPOSA.



A: Curvas para amivantamabe + lazertinibe; **B**: curvas para osimertinibe.

Figura Suplementar 2. Curvas utilizadas no modelo para extrapolar a sobrevida global entre 48 e 60 meses a partir dos resultados do estudo MARIPOSA.

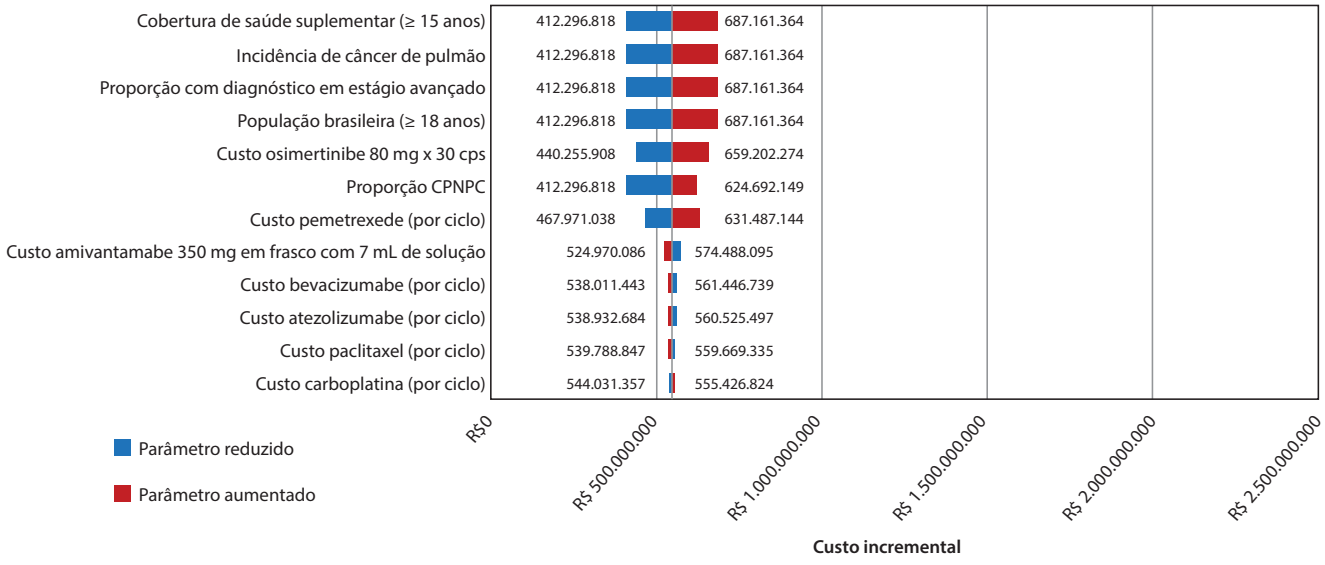


Figura Suplementar 3. Análise de sensibilidade determinística do cenário alternativo 1.

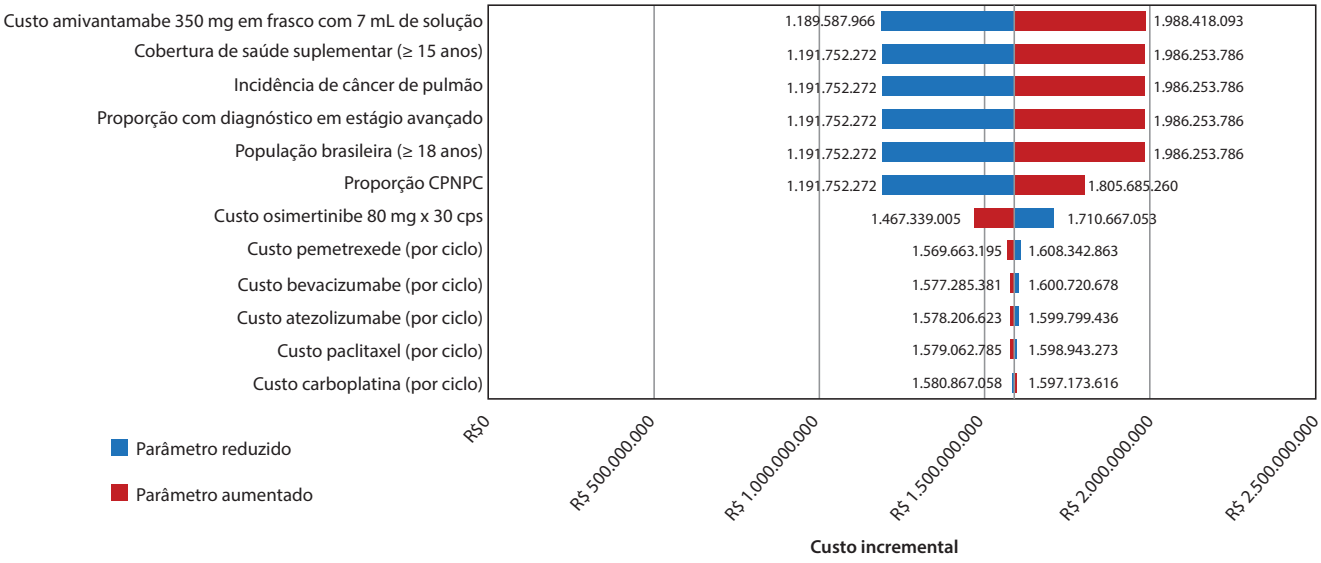


Figura suplementar 4. Análise de sensibilidade determinística do cenário alternativo 2.

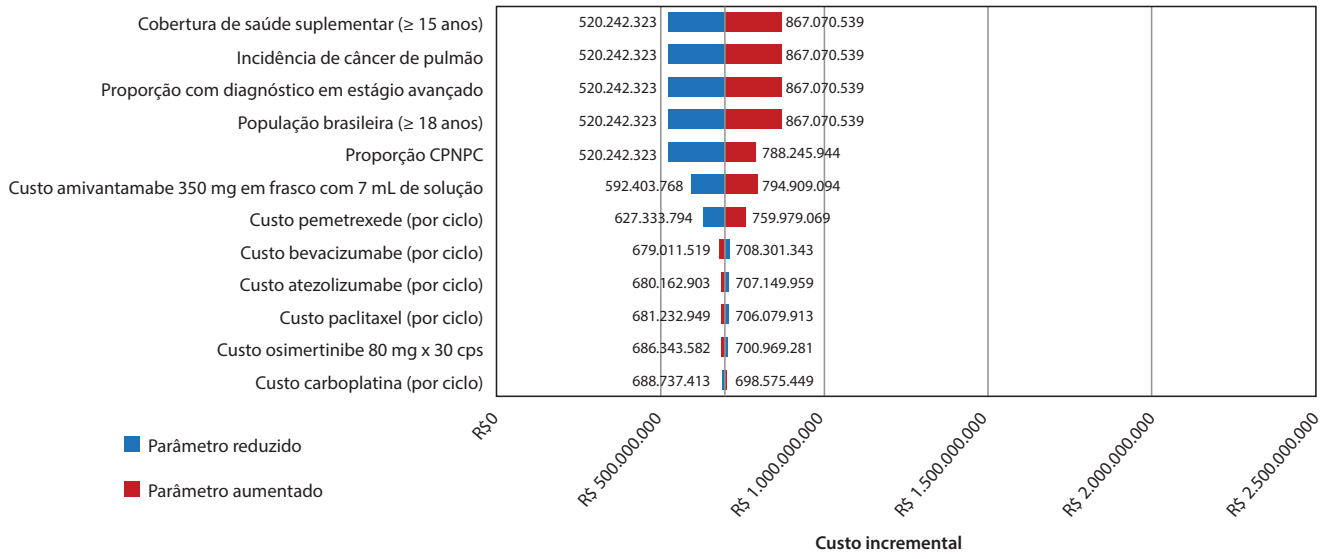


Figura suplementar 5. Análise de sensibilidade determinística do cenário alternativo 3.

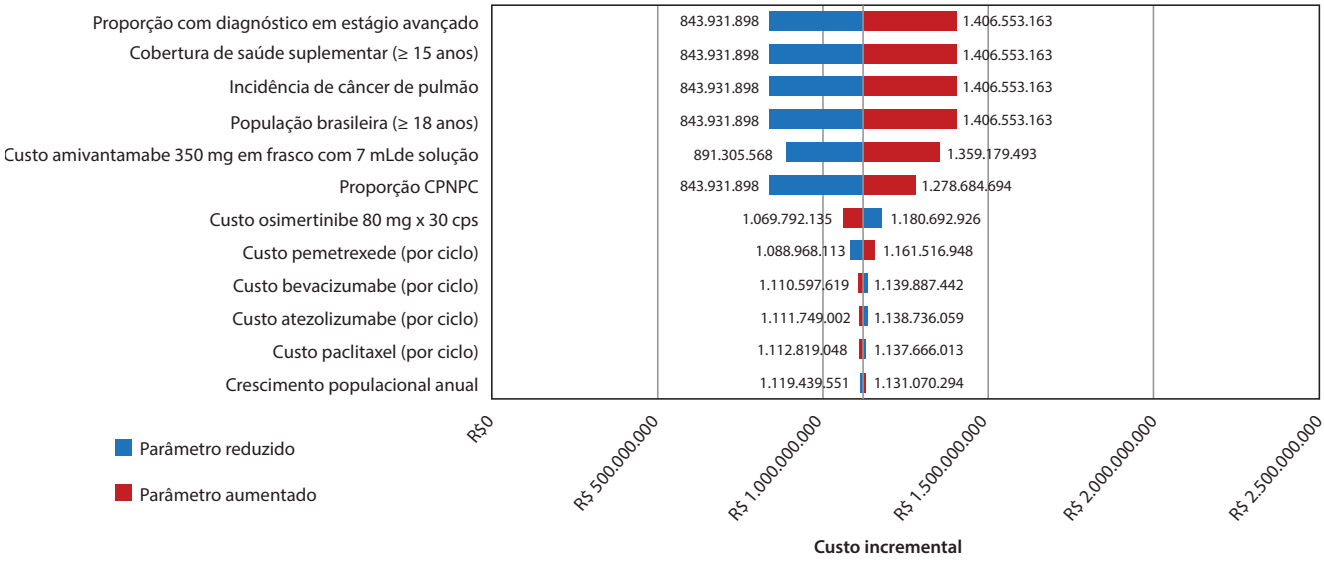


Figura suplementar 6. Análise de sensibilidade determinística do cenário alternativo 4.