

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Avaliação da custo-efetividade do tratamento do adenocarcinoma de
pulmão avançado direcionado pela avaliação molecular do EGFR**

GUILHERME GEIB

Orientador: Profa. Dra. CARISI ANNE POLANCZYK

Porto Alegre, setembro de 2012

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**AVALIAÇÃO DA CUSTO-EFETIVIDADE DO TRATAMENTO
DO ADENOCARCINOMA DE PULMÃO AVANÇADO
DIRECIONADO PELA AVALIAÇÃO MOLECULAR DO EGFR**

GUILHERME GEIB

Orientador: Profa. Dra. Carisi Anne Polanczyk

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.
2012

CIP - Catalogação na Publicação

Geib, Guilherme

Avaliação da custo-efetividade do tratamento do adenocarcinoma de pulmão avançado direcionado pela avaliação molecular do EGFR / Guilherme Geib. -- 2012. 113 f.

Orientador: Carisi Anne Polanczyk.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. Câncer de pulmão. 2. Quimioterapia. 3. Receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). 4. Custo-efetividade. I. Polanczyk, Carisi Anne, orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Gil Ferreira, Programa de Pós-graduação em Oncologia,
Instituto Nacional do Câncer.

Prof. Dr. Ricardo de Souza Kuchenbecker, Programa de Pós-graduação em
Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Rodrigo Antonini Ribeiro, Programa de Pós-graduação em
Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Dedico à minha família, sempre exemplo e fonte de inspiração para novos desafios.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Profa. Dra. Carisi Polanczyk, minha orientadora, por ter aberto as portas do conhecimento da área de custo-efetividade, oferecendo a oportunidade de convivência dentro de um grupo de pesquisa de alto nível.

Ao Prof. Sérgio Azevedo, chefe do Serviço de Oncologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela possibilidade de desenvolver meu trabalho e contínuo estímulo à minha formação.

Aos colegas Gabriel dos Anjos, Magnus Renato Rodrigues, Gustavo Gastal e Rafael Seewald, médicos residentes do Serviço de Oncologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela inestimável ajuda com a coleta de dados.

Ao Prof. Dr Carlos Gil Ferreira e Dra. Andréia Cristina Melo, pesquisadores do Instituto Nacional do Câncer, por compartilhar dados referentes à prevalência de alterações moleculares em EGFR na população brasileira, essenciais para o desenvolvimento do trabalho.

Ao Dr. Rodrigo Ribeiro, colega pesquisador do Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde, pelo imprescindível apoio na construção do modelo econômico.

À Profa. Patrícia Ziegelmann, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e colega pesquisadora do Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde, pela colaboração nas análises estatísticas.

Aos colegas Eduardo Bertoldi e Steffan Stella, do Instituto de Avaliação de Tecnologias de Saúde, por terem compartilhado seus conhecimentos e ajudado a encontrar soluções quando as mesmas já não

pareciam existir.

Aos amigos, que sempre ofereceram apoio nos momentos de
dificuldade.

Aos meus pais, Lorena e Mauro, pelo exemplo de virtude e caráter que
tornaram tudo isso possível.

À minha esposa Viviane, pelo amor incondicional, estando ao meu
lado em todos os momentos, mesmo naqueles em que eu estava ausente.

SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas

Resumo

Abstract

1. APRESENTAÇÃO

2. INTRODUÇÃO 15

3. REVISÃO DA LITERATURA 17

3.1 EPIDEMIOLOGIA 17

3.2 FATORES DE RISCO 18

3.3 ASPECTOS HISTOLÓGICOS 19

3.4 DIAGNÓSTICO, ESTADIAMENTO E
PROGNÓSTICO 20

3.5 TRATAMENTO DO ADENOCARCINOMA
PULMONAR AVANÇADO 21

3.6 RECEPTOR DO FATOR DE CRESCIMENTO
EPIDÉRMICO (EGFR) 23

3.7 INIBIDORES TIROSINA CINASE COM AÇÃO
EM EGFR 25

3.8 SELEÇÃO DE TRATAMENTO COM BASE NA
PRESENÇA DE MUTAÇÕES ATIVADORAS EM
EGFR 28

3.9 POTENCIAIS EFEITOS ADVERSOS AOS TKIs
COM AÇÃO EM EGFR 31

3.10 PREVALÊNCIA DE MUTAÇÕES ATIVADORAS EM EGFR	32
3.11 QUIMIOTERAPIA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE	34
3.12 QUALIDADE DE VIDA E MEDIDAS DE UTILIDADE NO CÂNCER DE PULMÃO AVANÇADO	34
3.13 ESTUDOS DE CUSTO-EFETIVIDADE DO USO DE TKIs EM PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO AVANÇADO E MUTAÇÕES EM EGFR	36
4. OBJETIVOS	38
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
6. ARTIGO	51
7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	79
8. ANEXOS	
a. Projeto de Pesquisa	82
b. Aprovação pelo Comitê da Ética e Pesquisa	107
c. Tabela: Características basais dos pacientes da coorte Estudada	108
d. Tabela: Tratamentos utilizados na coorte estudada	110
e. Curva de sobrevida geral da coorte estudada	111
f. Curva de sobrevida livre de progressão de pacientes em primeira linha de tratamento na coorte estudada	112
g. Curva de sobrevida livre de progressão de pacientes em segunda linha de tratamento na coorte estudada	113

ABREVIATURAS E SIGLAS

APAC – Autorização para Procedimentos de Alto Custo

ATP – Adenosina trifosfato

CPNPC – Câncer de pulmão não de pequenas células

EGFR – Receptor do fator de crescimento epidérmico

HR – *Hazard Ratio*

IC – Intervalo de Confiança

ITK – Inibidor de tirosina cinase

OR – *Odds Ratio*

QALY – *Quality adjusted life-years* (anos de vida ajustados por qualidade)

RR – Risco relativo

RESUMO

INTRODUÇÃO: O câncer de pulmão é um importante problema de saúde pública, frequentemente diagnosticado em fases avançadas e associado a alto consumo de recursos de saúde. Em pacientes com adenocarcinoma, a presença de mutações ativadoras no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) confere importante benefício clínico ao uso de inibidores de tirosina cinase (ITKs) com ação em EGFR em comparação com a quimioterapia, ao passo que na ausência de tais mutações o tratamento com quimioterapia mostra-se superior. O Sistema Único de Saúde (SUS) não disponibiliza a avaliação molecular do EGFR ou ITKs para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão.

OBJETIVOS: Avaliar a custo efetividade da estratégia de tratamento do adenocarcinoma de pulmão avançado baseada na avaliação molecular do EGFR em relação à estratégia convencional no âmbito do SUS.

MÉTODOS: Foi desenvolvido modelo de Markov representando uma coorte hipotética de pacientes com adenocarcinoma de pulmão avançado, comparando a custo-efetividade da estratégia convencional, na qual os pacientes recebem quimioterapia, com estratégia de decisão terapêutica baseada na avaliação molecular do EGFR. Nessa estratégia, pacientes com mutações ativadoras são tratados com gefitinib, um ITK, e aqueles sem mutações, com quimioterapia. Dados de sobrevida e consumo de recursos de saúde foram obtidos a partir de coorte de pacientes com câncer de pulmão avançado tratados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram utilizados dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para estimar a prevalência de mutações ativadoras em EGFR e a melhor evidência disponível na literatura para efetividade do gefitinib e utilidades de pacientes em tratamento para câncer de

pulmão. Os custos diretos relacionados ao manejo do câncer de pulmão foram obtidos através de tabelas de reembolso do Ministério da Saúde, enquanto da avaliação molecular e do gefitinib, obtidos através de pesquisa de preço em serviços privados. Tempo de sobrevida e anos de vida ajustados para qualidade (QALYs) foram utilizados para expressar efetividade. Custos foram expressos em reais (R\$). Foram realizadas análises de sensibilidade para as principais variáveis e análise de sensibilidade probabilística para lidar com a incerteza de parâmetros. Utilizou-se taxa de desconto de 5% ao ano. Utilizou-se o critério de três vezes o Produto Interno Bruto per capita como limite de disposição a pagar.

RESULTADOS: O tempo médio de sobrevida foi de 13,8 meses na estratégia convencional e 14,5 meses na estratégia baseada na avaliação molecular do EGFR, resultando em, respectivamente, 0,59 e 0,64 QALYs. A razão de custo-efetividade incremental da estratégia molecular em relação à convencional foi de R\$ 163.840/QALY. Os parâmetros mais sensíveis no modelo foram o custo e a efetividade do gefitinib e a prevalência de mutações no EGFR. Análise de sensibilidade revelou que a estratégia molecular torna-se custo-efetiva com custo mensal do gefitinib abaixo de um terço do atual.

CONCLUSÃO: Nos preços atualmente praticados, a estratégia baseada na avaliação molecular do EGFR não se mostrou custo-efetiva no tratamento do adenocarcinoma de pulmão avançado.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Lung cancer is a major health problem worldwide frequently diagnosed in advanced stages and associated with an elevated consumption of resources. Patients with adenocarcinoma harboring epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutations derive important clinical benefit from treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs), contrary to patients with wild type EGFR, in which chemotherapy is superior. EGFR molecular testing and TKIs are not available in Brazilian Public Health Service (BPHS).

OBJETIVE: To evaluate the cost-effectiveness of EGFR testing strategy to select treatment in adenocarcinoma patients compared to conventional strategy in BPHS.

METHODS: A Markov model was constructed to represent a hypothetical cohort of advanced lung adenocarcinoma patients. Patients in conventional strategy receive chemotherapy and those in EGFR testing strategy are treated according to EGFR mutation status with gefitinib or chemotherapy. Survival data and health resources consumption were derived from a cohort of advanced lung cancer patients treated at a tertiary care public hospital in South Brazil. Prevalence of EGFR activating mutations was estimated from data of Brazilian National Institute of Cancer. Gefitinib effectiveness and utilities of pacientes with lung cancer were obtained from available studies. Direct costs related to lung cancer management were obtained from reimbursement codes of BPHS. EGFR testing and gefitinib costs were obtained from private practice services. Effectiveness was measured in overall survival and quality-adjusted life years (QALYs). Costs are expressed in Brazilian Reais (R\$). One-way sensitivity analyses and probabilistic sensitivity analyses were conducted. A discount

rate of 5% was incorporated in the model. The willingness to pay threshold was defined as three times the country's Gross Domestic Product (GPD).

RESULTS: In base case analysis, the overall survival in conventional strategy and EGFR testing strategy were, respectively, 13.8 months and 14.5 months, representing 0.59 and 0.64 QALY. The incremental cost-effectiveness ratio of EGFR testing strategy over conventional strategy was R\$ 163,840/QALY. The model was most sensitive to cost and effectiveness of gefitinib, and to the prevalence of EGFR activating mutations. Threshold analysis showed that EGFR testing strategy becomes cost-effective when gefitinib cost less than a third of actual price.

CONCLUSION: At current practiced prices EGFR testing strategy is not cost-effective in BPHS.

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Avaliação da custo-efetividade do tratamento do adenocarcinoma de pulmão avançado direcionado pela avaliação molecular do EGFR”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 24 de setembro de 2012. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio, incluindo o Projeto de Pesquisa, estão apresentados nos anexos.

2. INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é um importante agravo de saúde pública a nível mundial, sendo a principal causa de morte por câncer. A maior parte dos casos tem o diagnóstico em fases avançadas da doença, fora de perspectiva curativa, cujo tratamento realizado buscará a palição dos sintomas e prolongamento da sobrevida. A doença tem um prognóstico limitado, com sobrevida mediana em torno de um ano, sintomas debilitantes e intenso consumo de recursos de saúde.

A quimioterapia paliativa baseada em platinas constituiu-se ao longo dos anos como o tratamento padrão do câncer de pulmão avançado. Até recentemente, a escolha terapêutica era direcionada pela divisão histológica entre o carcinoma de pequenas células e os demais tipos histológicos, classificados no grupo dos carcinomas não de pequenas células, que eram tratados de forma semelhante entre si.

O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) é uma proteína transmembrana com atividade tirosina cinase, relacionado com crescimento, sobrevida, proliferação e diferenciação em diferentes células humanas. O EGFR está superexpresso em grande parte dos casos de câncer de pulmão não de pequenas células. A sua superexpressão resulta em proliferação celular aumentada, bloqueio da apoptose, capacidade de invasão tecidual e metástases, além de estímulo à neovascularização. Em função disso, tem sido alvo molecular para novos medicamentos contra câncer, como os inibidores tirosina cinase com ação em EGFR.

Uma parcela dos pacientes com câncer de pulmão não de pequenas células, sobretudo o adenocarcinoma, tipo histológico mais comum hoje em dia, apresenta mutações ativadoras no EGFR, sobretudo a substituição de leucina por arginina na

posição 858 do éxon 21 (L858R) e as deleções no éxon 19 que usualmente envolvem os códon de 746 a 750. Tais alterações moleculares conferem sensibilidade aos inibidores tirosina cinase com ação em EGFR. Ensaios clínicos randomizados demonstraram importante superioridade de tais agentes quando comparados à quimioterapia tradicional em pacientes com adenocarcinoma de pulmão avançado com mutações ativadoras em EGFR. Por outro lado, em pacientes sem tais mutações houve marcada superioridade da quimioterapia. Diante desses resultados, as principais diretrizes de tratamento de câncer de pulmão passaram a recomendar a avaliação de mutações em EGFR a fim de selecionar de forma mais adequada o tratamento de pacientes com adenocarcinoma avançado.

Tais avanços no tratamento do câncer de pulmão foram acompanhados por melhora na qualidade de vida dos pacientes, mas também por aumento dos custos relacionados com a incorporação de novas tecnologias. O Sistema Único de Saúde, responsável pelo tratamento oncológico da maior parte dos pacientes do país, não disponibiliza a pesquisa de mutações em EGFR ou o uso de inibidores tirosina cinase com ação em EGFR, mantendo o conceito tradicional de quimioterapia baseada em platina para todos os pacientes em condições clínicas de receber tal tratamento.

O presente estudo objetiva avaliar a custo-efetividade da implementação da estratégia de tratamento do adenocarcinoma de pulmão avançado baseada na pesquisa de mutações em EGFR em comparação com a estratégia convencional, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Epidemiologia

O câncer de pulmão é um importante problema de saúde pública a nível mundial, ocupando atualmente a décima posição entre as principais causas de morte globalmente (Silvestri et al. 2009), sendo a principal causa de morte dentre todas as neoplasias malignas (Alberg et al. 2007). Anualmente são diagnosticados cerca de 1.600.000 casos novos de câncer de pulmão em todo o mundo, sendo a neoplasia maligna de maior incidência em homens (aproximadamente 1.100.000 casos/ano) e a quarta em incidência no sexo feminino (aproximadamente 500.000 casos/ano). É responsável por cerca de 1.400.000 mortes anualmente no mundo, sendo a principal causa de morte por câncer em homens e a segunda causa em mulheres, atrás apenas do câncer de mama (Jemal et al. 2011).

O Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2012) estima para o ano de 2012 a ocorrência de 17.210 e 10.110 novos casos de câncer de pulmão no Brasil em homens e mulheres, respectivamente (INCA, 2012). Representa a principal causa de morte por câncer em homens no país e a segunda causa em mulheres, representando respectivamente 15,2% e 9,8% dos óbitos por câncer (INCA, 2009). Ao contrário de outras regiões mundiais onde a incidência de câncer de pulmão tem diminuído, como nos Estados Unidos e Europa, no Brasil segue-se uma trajetória ascendente no número de casos e mortes associadas, sobretudo em mulheres. A taxa de casos novos projetada para 2012 é de 18/100.000 homens e 10/100.000 mulheres. É a segunda neoplasia maligna mais incidente no sexo masculino, atrás apenas do câncer de próstata, e a quinta no sexo feminino (atrás do câncer de mama, colo do útero, colorretal e tireóide) (INCA, 2012).

No Rio Grande do Sul são estimados aproximadamente 4.200 novos casos de câncer de pulmão em 2012, representando uma taxa de incidência de 51 casos para cada 100.000 habitantes em homens e 25 casos para cada 100.000 habitantes em mulheres, cerca de cinco vezes a taxa de incidência média do país (INCA, 2012). O estado detém ainda a maior taxa de mortalidade por câncer de pulmão ajustada pela idade do país, com 36 mortes por 100.000 habitantes em homens e 12 mortes por 100.000 habitantes em mulheres, quando analisado o período de 2000 a 2009 (INCA, 2009).

O câncer de pulmão é uma doença com alta letalidade, sendo a sobrevida geral em cinco anos de apenas 15% (Silvestri et al. 2009). A curta sobrevida pode ser explicada pelo diagnóstico tardio na maior parte dos pacientes e pelo comportamento biológico agressivo da doença.

3.2. Fatores de risco

O principal fator de risco para ocorrência de câncer de pulmão é o tabagismo, responsável por cerca de 80-90% dos casos (Alberg and Samet 2003). O risco de desenvolver a doença em um tabagista é de pelo menos 10 a 20 vezes o de um não tabagista. O risco está diretamente relacionado com a quantidade e a duração do hábito tabágico (Peto et al. 2000). A suspensão do tabagismo pode levar a uma redução tempo-dependente do risco de câncer de pulmão, sendo o risco relativo (RR) de desenvolver a doença, em comparação com não fumantes, de 16 nos primeiros cinco anos de abstinência, 8 nos cinco anos seguintes, reduzindo-se gradualmente até um RR de 2 cerca de 30 anos após a cessação (Dresler et al. 2006). Atualmente, nos

Estados Unidos, cerca de 50% dos casos de câncer de pulmão ocorrem em ex-fumantes (Tong et al. 1996).

O fumo passivo também está associado com o desenvolvimento de câncer de pulmão (Trichopoulos et al. 1983; (Hackshaw et al. 1997). Diversos fatores ambientais e ocupacionais demonstram associação com o desenvolvimento de câncer de pulmão (van Loon et al. 1997; (Barcenas et al. 2005; (Grosche et al. 2006). O papel de fatores genéticos no desenvolvimento do câncer de pulmão é ainda pouco conhecido. Estudo recente sugerem que um polimorfismo no cromossomo 13q31.3 está associado com desenvolvimento de câncer de pulmão em não tabagistas (Li et al. 2010).

3.3. Aspectos histológicos

Do ponto de vista histológico, o câncer de pulmão vem sendo historicamente dividido entre o carcinoma de pequenas células, representando cerca de 15% do total de casos, e o heterogêneo grupo do câncer não de pequenas células (CPNPC), responsável pelo restante dos casos. Tal divisão diz respeito às características clínicas, terapêuticas e prognósticas que diferenciam os dois grupos. Entre os CPNPC destacam-se o adenocarcinoma e o carcinoma epidermóide, que juntos correspondem a mais de 90% dos casos (Janssen-Heijnen and Coebergh 2001). Nas últimas décadas, observa-se um crescimento do número de casos de adenocarcinomas, hoje o subtipo mais frequente no mundo, e redução dos carcinomas epidermóides, subtipo mais comum no passado. A principal explicação para a mudança do padrão histológico é o uso de filtros nos cigarros nas últimas décadas, fazendo com que as pequenas partículas carcinogênicas atinjam porções

distais das vias aéreas (Janssen-Heijnen and Coebergh 2001). Sob o aspecto morfológico, o adenocarcinoma é uma entidade complexa, com diversas variantes, como papilar, acinar, sólido, entre outros. Uma nova classificação do adenocarcinoma de pulmão foi proposta em 2011 (Travis et al. 2011), substituindo a classificação anterior da Organização Mundial de Saúde (2004). A nova classificação, dentre outras propostas, exclui o termo bronquioloalveolar por se tratar de um grupo heterogêneo, com características clínicas e patológicas distintas.

3.4. Diagnóstico, estadiamento e prognóstico

O diagnóstico do câncer de pulmão é realizado através da avaliação anatomopatológica de lesão suspeita através de material de biópsia ou espécime cirúrgico. A definição da extensão de doença é realizada através de exames de imagem, aplicando o sistema de classificação TNM (do inglês, “Tumor, Node, Metastasis”) versão 7.0, que avalia o tamanho do tumor, envolvimento de linfonodos regionais e presença de metástases à distância, classificando a doença em estágios de I (doença inicial) a IV (doença metastática) (Detterbeck et al. 2009).

Pacientes com doença em estágio inicial (estágio I), apresentam prognóstico melhor, com sobrevida em cinco anos entre 60-75% (Scott et al. 2007) e sobrevida mediana em torno de 60 meses. Por outro lado, pacientes com doença no estágio IV apresentam sobrevida mediana entre 4-5 meses e sobrevida em um ano em torno de 10% na ausência de tratamento específico (Spiro and Silvestri 2005; (Molina et al. 2006). Infelizmente, a maior parte dos pacientes apresenta-se com doença avançada no momento do diagnóstico inicial, e terão seu tratamento realizado com intuito paliativo (Spiro and Silvestri 2005; (Silvestri et al. 2009). Ainda, uma parte

significativa dos pacientes tratados com doença no estágio I e a maioria dos pacientes com doença no estágio III terão recidiva de sua doença e necessitarão de tratamento paliativo.

3.5. Tratamento do adenocarcinoma pulmonar avançado

Até recentemente, o tratamento do adenocarcinoma pulmonar avançado seguia as mesmas diretrizes dos demais tipos histológicos classificados como CPNPC.

Tradicionalmente, a recomendação de diretrizes internacionais para o tratamento de pacientes com CPNPC metastático e com adequado performance clínico fora a quimioterapia baseada em platina associada a um segundo agente quimioterápico. A superioridade da quimioterapia paliativa baseada em cisplatina em relação ao tratamento de suporte clínico foi inicialmente demonstrada em metanálise publicada em 1995 (Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group, 1995). Nesse estudo, os pacientes tratados com quimioterapia tiveram acréscimo de 1,5 meses na sobrevida global e um aumento de 10% na sobrevida em um ano (de 5% para 15%). Posteriormente, foi demonstrado o benefício da adição de uma segunda droga a um regime baseado em platina em relação à monoterapia, com ganho absoluto de 5% na sobrevida em um ano (Delbaldo et al. 2004). O mesmo estudo demonstrou que a adição de um terceiro agente quimioterápico agregava toxicidade sem, contudo, agregar benefício clínico.

Diversas combinações de quimioterápicos estão disponíveis. Dentre os regimes baseados em platina, encontram-se a cisplatina ou carboplatina, associados a paclitaxel (Bonomi et al. 2000; (Kelly et al. 2001; (Schiller et al. 2002), docetaxel

(Fossella et al. 2003; (Belani et al. 2006), vinorelbina (Le Chevalier et al. 1994; (Wozniak et al. 1998; (Fossella et al. 2003; (Helbekkmo et al. 2007), gemcitabina (Treat et al. ; (Crino et al. 1999; (Sederholm et al. 2005; (Kosmidis et al. 2008; (Gronberg et al. 2009) e pemetrexed (Scagliotti et al. 2008; (Gronberg et al. 2009). Os diversos regimes apresentam eficácia semelhante, diferindo os mesmos no que diz respeito ao perfil de efeitos adversos (Scagliotti et al. 2002; (Schiller et al. 2002; (Ohe et al. 2007). A duração de tratamento é geralmente de quatro ciclos, podendo ser estendida a seis ciclos em alguns pacientes selecionados (Soon et al. 2009).

Após a progressão de doença, uma segunda linha de tratamento tem sido oferecida para aqueles pacientes em condições clínicas adequadas. Os agentes citotóxicos com benefício documentado em termos de sobrevida são o docetaxel (Fossella et al. 2000; (Shepherd et al. 2000; (Dancey et al. 2004; (Gridelli et al. 2004; (Schuette et al. 2005; (Camps et al. 2006; (Di Maio et al. 2007) e o pemetrexed (Hanna et al. 2004; (Pujol et al. 2007; (Scagliotti et al. 2009), tendo o último um melhor perfil de efeitos adversos.

Outras drogas com benefício documentado no tratamento de segunda linha de pacientes com CPNPC são os inibidores tirosina quinase com ação no EGFR, erlotinib (Bezjak et al. 2006) e gefitinib (Thatcher et al. 2005; (Kim et al. 2008).

Levando-se em conta que uma parcela significativa dos pacientes deterioram clinicamente no momento que progridem a doença após a primeira linha, acabando por não serem candidatos a receber uma segunda linha e, conseqüentemente, o seu benefício em termos de sobrevida, a estratégia de manutenção após a primeira linha em pacientes com boa resposta à mesma tem sido incorporada. Pemetrexed e erlotinib demonstraram benefícios nesse contexto em ensaios clínicos randomizados

(Ciuleanu et al. 2009; (Cappuzzo et al. 2010).

Nos últimos anos, estudos vêm demonstrando uma resposta diferenciada a determinados agentes quimioterápicos de acordo com o tipo histológico, levando a uma mudança no paradigma tradicional de tratar de forma semelhante todos os pacientes com CPNPC.

A radioterapia paliativa pode ser útil em determinadas situações no câncer de pulmão avançado, sobretudo na ocorrência de complicações localizadas, como metástases encefálicas, metástases ósseas com dor limitante ou compressão de estruturas nervosas, complicações torácicas da doença, como síndrome da veia cava superior, entre outras. Pleurodese cirúrgica poderá ser necessária para o controle de derrame pleural neoplásico em pacientes com esta apresentação.

3.6. Receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)

O fator de crescimento epidérmico foi identificado inicialmente em 1962, tendo sido seu receptor purificado e caracterizado em 1980 (Cohen et al. 1980). O EGFR é uma proteína composta por uma cadeia polipeptídica única de 1186 aminoácidos (170 KDa), expressa na maioria das células normais em quantidades que variam entre 2×10^4 e 2×10^5 receptores por célula. Consiste de um receptor transmembrana pertencente a uma família composta por quatro proteínas relacionadas: HER1 (EGFR), erbB2/HER2, erb3/HER3 e erb4/HER4 (Salomon et al. 1995). Dez ligantes diferentes podem se ligar seletivamente a cada receptor. Com a presença de um ligante acoplado ao EGFR, o receptor forma um dímero que promove a sinalização intracelular através da autofosforilação do receptor por meio da ação de uma tirosina cinase (Citri and Yarden 2006). A via sinalizadora

desencadeada pelo EGFR tem grande importância, regulando o crescimento, sobrevivência, proliferação e diferenciação em diferentes células humanas (Oda et al. 2005).

O EGFR pode tornar-se ativado por mecanismos dependentes do ligante, independentes do ligante e por superexpressão. A ligação da proteína sinalizadora ao receptor induz alterações conformacionais no domínio extracelular do receptor, tornando sua conformação estável e permitindo a dimerização, seja ela homodimerização (combinação EGFR/EGFR) ou heterodimerização (EGFR/outro membro da família HER) e a autofosforilação de diversos resíduos de tirosina na porção terminal intracelular. Essa fosforilação forma sítios de ligação para substratos que participarão da transdução do sinal. A ativação independente de ligantes pode ocorrer quando da presença de mutações do EGFR que resultam na ativação constitutiva da porção tirosina cinase do receptor (Frederick et al. 2000).

Na célula tumoral, a autofosforilação do EGFR desencadeia uma série de vias intracelulares complexas, que resultam em proliferação celular, bloqueio da apoptose, capacidade de invasão tecidual e metástases, além de estímulo à neovascularização (Hynes and Lane 2005). A via do EGFR está alterada em diversos tipos de tumores, sobretudo os epiteliais, através de hiperexpressão, amplificação ou mutação.

O EGFR está frequentemente superexpresso em pacientes com CPNPC, quando avaliado por imunohistoquímica. O carcinoma epidermóide é o tipo histológico mais associado com a superexpressão do EGFR, presente em cerca de 80%, comparado a 35-60% no adenocarcinoma e 20-60% no carcinoma de grandes células (Hirsch et al. 2003).

O gene responsável pela codificação do EGFR está localizado no cromossomo 7 (7p21). A sua amplificação, avaliada através do método de FISH (*fluorescent in situ hybridization*) é comum no CPNPC, ocorrendo em 22 a 45% dos casos e correlaciona-se com a presença de superexpressão de EGFR por imunohistoquímica (Dziadziuszko et al. 2006).

Mutações somáticas podem ocorrer no domínio tirosina cinase do gene do EGFR, geralmente nos éxons 18, 19, 20 e 21. Elas afetam o sítio de ligação do ATP no domínio tirosina cinase, mesmo local onde atuam os medicamentos inibidores de tirosina cinase (ITKs) com ação em EGFR (erlotinib e gefitinib). Existem mutações que conferem sensibilidade a tais medicamentos e outras que conferem resistência aos mesmos. As mutações ativadoras, que conferem sensibilidade aos ITKs com ação em EGFR mais comuns, representando cerca de 90% das mutações conhecidas, são a substituição de leucina por arginina na posição 858 do éxon 21 (L858R) e as deleções no éxon 19 que usualmente envolvem os códons de 746 a 750 (Lynch et al. 2004). Substituições no éxon 18 e inserções ou substituições no éxon 20 representam 5% cada das demais alterações (Sharma et al. 2007). Mutações na posição 790 resultando em substituição de um resíduo de treonina por metionina no éxon 20 (T790M) são identificadas na metade dos casos de resistência secundária aos ITKs, podendo ocorrer primariamente em torno de 3% (Sharma et al. 2007; John et al. 2009). Outras mutações de resistência primária ou secundária já foram identificadas nos éxons 19 e 20 do EGFR e são menos comuns (D716Y, V769L, S768I, entre outras) (Sharma et al. 2007).

3.7. Inibidores tirosina cinase (ITKs) com ação em EGFR

Os inibidores tirosina cinase com ação no EGFR são pequenas moléculas que competem com a adenosina trifosfato (ATP), impedindo a ligação da mesma na porção intracelular da tirosina cinase. Levam a regressão tumoral através do aumento da apoptose e inibição da proliferação celular e angiogênese (Sridhar et al. 2003). Os principais agentes são o gefitinib e o erlotinib.

O gefitinib é uma anilinoquinazolina específica para o EGFR que atua inibindo de forma reversível a autofosforilação deste, que acaba por reduzir a produção do RNA mensageiro (RNAm) do c-FOS – um fator de transcrição que faz parte do complexo AP1 – levando as células da fase S para fase G0/G1 do ciclo celular (Wakeling et al. 2002). É administrado na dose de 250 mg, via oral, uma tomada ao dia (Herbst et al. 2002).

O erlotinib é outra anilinoquinazolina específica para o EGFR capaz de induzir parada do ciclo celular na fase G1 e apoptose através da inibição da autofosforilação do EGFR. É administrado na dose de 150 mg, via oral, uma vez ao dia (Hidalgo et al. 2001).

O gefitinib foi inicialmente aprovado pelo FDA (*U. S. Food and Drug Administration*) para tratamento de segunda linha do CPNPC avançado em maio de 2003, com base no resultado de um estudo de fase II demonstrando resposta clínica em 18% dos pacientes, tempo para progressão de doença de cerca de 3 meses e sobrevida mediana de 7 meses, em pacientes previamente tratados com platinas e docetaxel. Mulheres e pacientes não fumantes tiveram melhores respostas ao tratamento (Cohen et al. 2003; (Fukuoka et al. 2003). Em termos de controle sintomático, cerca de metade dos pacientes que fizeram uso da medicação obtiveram

melhora dos sintomas relacionados ao câncer (Kris et al. 2003). Os efeitos adversos mais comumente observados foram diarreia, rash cutâneo, acne, pele seca e náuseas.

Posteriormente, foram publicados os resultados de ensaio clínico randomizado comparando gefitinib contra placebo em pacientes com CPNPC previamente tratados com quimioterapia e refratários à mesma (Thatcher et al. 2005). O estudo foi conduzido de forma multicêntrica em 28 países da Europa, Ásia, América do Sul, Austrália e Canadá, incluindo 1692 pacientes. Não houve diferença entre os grupos em termos de sobrevida global (5,6 meses com gefitinib e 5,1 meses com placebo), desfecho primário do estudo. Em análise de subgrupo definida à priori, houve benefício em termos de sobrevida para os pacientes não fumantes e naqueles de etiologia asiática. O resultado principal do estudo demonstrando ausência de benefício do gefitinib levou o FDA a reverter a aprovação previamente concedida para tratamento do câncer de pulmão.

A aprovação pelo agente regulador voltou a ser conquistada de forma definitiva após o resultado de outro ensaio clínico randomizado, comparando gefitinib contra docetaxel, no tratamento de segunda linha de CPNPC avançado (Kim et al. 2008). O estudo incluiu 1466 pacientes em diversos centros da Europa, Ásia e Américas. A não inferioridade entre os grupos em termos de sobrevida global, desfecho principal do estudo (7,6 meses no grupo gefitinib e 8,0 meses no grupo docetaxel) foi demonstrada, com perfil de efeitos adversos mais favorável em relação aos da quimioterapia com docetaxel e melhor qualidade de vida (Sekine et al. 2009).

O benefício do erlotinib no tratamento de pacientes com CNPNC previamente tratados com quimioterapia foi demonstrado em ensaio clínico randomizado controlado por placebo (Shepherd et al. 2005). O estudo foi realizado no Canadá e

incluiu 731 pacientes, tendo a metade deles sido expostos a pelo menos duas linhas de quimioterapia previamente. A sobrevida global, desfecho principal do estudo foi superior com erlotinib (6,7 meses contra 4,7 meses no grupo placebo). Análises de subgrupo demonstraram melhor resposta ao erlotinib em mulheres, não fumantes, etnia asiática e pacientes com adenocarcinomas. O resultado levou à aprovação do medicamento pelo FDA para tratamento de segunda e terceira linha de câncer de pulmão avançado (Cohen et al. 2005).

3.8. Seleção de tratamento com base na presença de mutações ativadoras em EGFR

O primeiro estudo que demonstrou o papel da presença de mutações ativadoras em EGFR como fator preditivo de resposta ao tratamento com ITKs foi conduzido por Lynch e colaboradores (Lynch et al. 2004). Trata-se de análise retrospectiva de pacientes refratários à quimioterapia e tratados com gefitinib. A presença de mutações ativadoras em EGFR (L858R ou delL747–P753insS) foi observada em oito de nove pacientes com marcada resposta clínica ao gefitinib e que dispunham de material biológico para análise, em comparação com ausência de tais mutações em sete pacientes que não obtiveram benefício com o medicamento. Posteriormente, em estudo avaliando amostras teciduais de 34 pacientes espanhóis (16 pacientes) e japoneses (18 pacientes) tratados com gefitinib, foram detectadas mutações ativadoras em oito pacientes (23,5%). Destes, sete obtiveram resposta clínica ao uso do gefitinib, sugerindo que a presença de mutações ativadoras em EGFR poderia ser um fator preditivo importante de resposta ao uso de ITKs (Rosell et al. 2005).

Rosell e colaboradores demonstraram a viabilidade da pesquisa de mutações EGFR na população de pacientes com câncer de pulmão avançado na Espanha e o seu uso para seleção terapêutica com erlotinib (Rosell et al. 2009). Dos 2105 pacientes avaliados, 350 (16,6%) apresentavam mutações ativadoras em EGFR (L858R em 37,8% e deleções no Exon 19 em 62,2%). A presença de mutações foi mais frequente em mulheres, pacientes sem história de tabagismo e em adenocarcinomas. Ao todo, 217 pacientes com mutações ativadoras foram tratados com erlotinib, obtendo sobrevida livre de progressão e sobrevida global de, respectivamente, 14 meses e 27 meses (Rosell et al. 2009).

O primeiro ensaio clínico a testar o papel da pesquisa de mutações ativadoras em EGFR na seleção de tratamento do câncer de pulmão avançado foi o estudo IPASS (Mok et al. 2009). O estudo comparou o uso de gefitinib contra quimioterapia (carboplatina/paclitaxel) como primeira linha de tratamento em uma população selecionada de pacientes asiáticos, tendo como requisitos para a inclusão a histologia de adenocarcinoma e a ausência de tabagismo ou história de tabagismo prévio leve, ou seja, uma população com alta chance de mutações ativadoras em EGFR. Foram randomizados 1217 pacientes, dos quais a avaliação molecular para pesquisa de mutações em EGFR foi possível em 437. O estudo demonstrou a superioridade do gefitinib sobre a quimioterapia na população geral do estudo em termos do desfecho principal, a sobrevida livre de progressão (HR 0,74; IC95% 0,65–0,85). A presença de mutações em EGFR foi detectada em 59,7% dos pacientes avaliáveis para tal. Neste grupo de pacientes, o gefitinib foi bastante superior à quimioterapia em termos de sobrevida livre de progressão (HR 0,48; IC95% 0,36–0,64). Em comparação, nos pacientes com ausência documentada de mutações ativadoras, a sobrevida livre de

progressão foi significativamente menor com o gefitinib em relação à quimioterapia (HR 2,85; IC95% 2,05–3,98) (Mok et al. 2009). O estudo é considerado um marco na história do tratamento do câncer de pulmão, pois pela primeira vez foi demonstrada superioridade de um agente inibidor de tirosina cinase sobre a quimioterapia, além de sugerir fortemente o papel preditivo das mutações em EGFR na escolha do tratamento (Gazdar 2009).

Maemondo e colaboradores conduziram ensaio clínico randomizado comparando gefitinib com quimioterapia (carboplatina/paclitaxel) na primeira linha de tratamento de pacientes com câncer de pulmão avançado e mutações ativadoras em EGFR. O estudo foi realizado em diversos centros asiáticos e incluiu 230 pacientes. O desfecho principal do estudo, sobrevida livre de progressão, foi significativamente superior com gefitinib em relação à quimioterapia (10,8 meses versus 5,4 meses; HR 0,30, IC95% 0,22–0,41) (Maemondo et al. 2010).

Utilizando desenho semelhante de estudo, Mitsudomi e colaboradores compararam gefitinib com outro esquema de quimioterapia (cisplatina/docetaxel) na primeira linha de tratamento de pacientes com câncer de pulmão avançado e documentação de mutações ativadoras em EGFR. O estudo também foi conduzido na Ásia (Japão) e incluiu 177 pacientes. Novamente, a sobrevida livre de progressão, desfecho principal do estudo, foi significativamente superior com gefitinib em relação à quimioterapia (9,2 meses versus 6,3 meses; HR 0,49, IC95% 0,36-0,71) (Mitsudomi 2010).

Nos três ensaios clínicos citados, não houve diferença em termos de sobrevida global dos pacientes nos grupos gefitinib e quimioterapia. Tal avaliação, contudo, ficou prejudicada pelo fato de os estudos terem oferecido o tratamento com

gefitinib para os pacientes no grupo quimioterapia no momento da progressão, gerando um importante viés de confusão (Fukuoka et al. 2011). Metanálise desses ensaios clínicos demonstrou que, em pacientes com mutações ativadoras em EGFR, o tratamento com gefitinib oferece maiores taxas de resposta em comparação com a quimioterapia (72% versus 38%; OR 4,04, IC95% 2,9-5,6) e maior sobrevida livre de progressão (HR 0,45; IC95% 0,38-0,55), além de melhor qualidade de vida e menor toxicidade relacionada ao tratamento (Ku et al. 2011).

Na população ocidental, o EURTAC foi o primeiro ensaio clínico randomizado comparando um ITK (erlotinib) com quimioterapia na primeira linha de tratamento de pacientes com mutação ativadora em EGFR (Rosell et al. 2012). O estudo incluiu 174 pacientes na França, Itália e Espanha. Os pacientes tratados com erlotinib tiveram maior sobrevida livre de progressão, desfecho principal do estudo, em relação aqueles tratados com quimioterapia (9,7 meses versus 5,2 meses; HR 0,37, IC95% 0,25-0,54). Tais achados corroboram para a população ocidental os resultados já previamente demonstrados nos estudos asiáticos (Rosell et al. 2012).

Frente a esses resultados, as principais diretrizes de tratamento de câncer de pulmão passaram a recomendar a pesquisa de mutações ativadoras em EGFR, sobretudo nos pacientes com adenocarcinomas, e o uso dos inibidores de tirosina cinase no tratamento daqueles pacientes com a presença de tais mutações (D'Addario et al. 2010; (Azzoli et al. 2011).

3.9. Potenciais efeitos adversos aos ITKs com ação em EGFR

Os ITKs com ação em EGFR tem um perfil de efeitos adversos diferente daquele observado com a quimioterapia citotóxica, tendendo a ser mais favorável. Os

principais efeitos colaterais observados nos estudos são o rash cutâneo e a diarreia. A metanálise de Ku e colaboradores demonstrou que a maioria dos pacientes que fazem uso do gefitinib apresenta algum grau de rash cutâneo (69%), embora ele tenha repercussão clínica mais importante (grau ≥ 3) em apenas 3% (Ku et al. 2011). Da mesma forma, a diarreia de qualquer grau ocorre em 46%, sendo de moderada a grave em 3% dos pacientes. Outros efeitos adversos como fadiga, alopecia, náusea e vômitos ocorrem com frequência muito inferior ao observado com quimioterapia. Neutropenia febril, uma temida complicação da quimioterapia é extremamente incomum com gefitinib. Por outro lado, os TKI estão associados com a ocorrência de pneumonite, uma complicação potencialmente grave e ocasionalmente fatal. Tal complicação ocorreu em 2,6-5% dos pacientes nos ensaios clínicos relatados (Ku et al. 2011).

Por outro lado, as toxicidades da quimioterapia citotóxica são amplamente conhecidas, já com décadas de experiência em seu manejo. As mais comuns são náuseas, vômitos, fadiga, alopecia e toxicidades hematológicas (anemia, neutropenia e plaquetopenia).

3.10. Prevalência de mutações ativadoras em EGFR

Mutações ativadoras estão presentes com maior frequência na Ásia em relação aos países do ocidente. No estudo IPASS, as mesmas foram detectadas em cerca de 60% dos pacientes com amostra tecidual disponível para avaliação (Mok et al. 2009). No estudo populacional de Rosell e colaboradores realizado na Espanha, foram detectadas mutações ativadoras em EGFR em 16,6% dos pacientes. Posteriormente, na fase de recrutamento para o ensaio clínico randomizado

conduzido pelo mesmo autor, foram detectadas em 173 pacientes dos 1227 recrutados (14%) (Rosell et al. 2012).

Apesar de inicialmente descritas em pacientes não fumantes, as mutações ativadoras em EGFR também estão presentes em pacientes tabagistas, conforme demonstrado por D'Angelo e colaboradores (D'Angelo et al. 2011). Os autores avaliaram 2142 espécimes de adenocarcinoma de pacientes tratados em um importante centro oncológico do Estados Unidos. Foram encontradas mutações ativadoras em 15% dos espécimes de ex-tabagistas, 6% naqueles provenientes de tabagistas ativos e 52% nos espécimes de pacientes sem histórico de tabagismo. Ao todo, as mutações encontradas em pacientes tabagistas ou tabagistas prévios representaram 40% do total, demonstrando que o tabagismo não deve ser um fator excludente para pesquisa de mutações ativadoras em EGFR na população (D'Angelo et al. 2011).

Estudo conduzido pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) em colaboração com o Hospital AC Camargo avaliou a presença de biomarcadores para câncer de pulmão em espécimes cirúrgicos de pacientes tratados nessas instituições. As mutações em EGFR estavam entre os biomarcadores analisados e puderam ser avaliadas em espécimes de 147 pacientes. Os autores demonstraram a presença de mutações em EGFR em 22,4% dos espécimes. As mutações ativadoras clássicas (L858R e deleções no Exon 19) foram detectadas em 15 casos (10,5%). Quando avaliados somente os adenocarcinomas, estiveram presentes em 11/98 casos (11,2%). Um caso apresentou uma mutação sabidamente relacionada à resistência ao uso de ITKs e em outro havia uma mutação de sensibilidade associada a uma de resistência.

Em 16 outros casos foram descritas variantes raramente observadas ou nunca descritas na literatura (Melo and Ferreira 2011).

3.11. Quimioterapia no Sistema Único de Saúde

O tratamento do câncer de pulmão avançado no Sistema Único de Saúde segue o modelo das Autorizações de Procedimentos de Alto Custo (APAC). Desta forma, o prestador de serviço é remunerado de forma fixa, com base mensal, de acordo com o código solicitado. No caso do câncer de pulmão, o código relacionado é o “03.04.02.021-4 – Quimioterapia do Carcinoma Pulmonar de Células Não-Pequenas Avançado”, cujo valor de tabela atual é de R\$ 1.100,00 (Brasil 2012). O valor deve custear os medicamentos, materiais médico-hospitalares (equipos, agulhas, seringas, etc.) e taxas de sala. A escolha do esquema de tratamento fica a critério do prestador, mas é limitada pelo valor da APAC.

Com as opções de tratamento limitadas aos medicamentos mais antigos, cujos genéricos já estão à disposição, a maioria dos serviços oferece como primeira linha de tratamento um regime baseado em platina (mais comumente a combinação de carboplatina e paclitaxel) e docetaxel como opção de segunda linha de tratamento. Avaliações moleculares e inibidores de tirosina cinase com ação em EGFR não estão disponíveis para o tratamento dos pacientes.

3.12. Qualidade de vida e medidas de utilidade no câncer de pulmão avançado

Além de uma sobrevida curta, o câncer de pulmão avançado está relacionado com o desenvolvimento de sintomas debilitantes como dispneia, tosse persistente,

fadiga, emagrecimento e dor. A intensidade de tais sintomas pode levar à ansiedade, prejuízo funcional e significativo declínio na qualidade de vida (Nafees et al. 2008).

O estudo *Big Lung Trial* buscou avaliar o impacto da quimioterapia na qualidade de vida dos pacientes com câncer de pulmão avançado, tendo como comparador a melhor terapia de suporte (Brown et al. 2005). Os autores observaram ausência de efeito deletério da quimioterapia na qualidade de vida dos pacientes, podendo-se explicar os achados pela capacidade de controle dos sintomas relacionados à doença que o tratamento proporciona.

Em relação ao uso de ITKs com ação em EGFR, houve benefício em termos de controle sintomático e qualidade de vida de pacientes com mutações em EGFR tratados com gefitinib em comparação com quimioterapia, bem como vantagem da quimioterapia sobre o gefitinib naqueles pacientes sem mutações em EGFR (Ku et al. 2011).

Estudos acerca das utilidades nos diferentes estados de saúde de pacientes com câncer de pulmão são escassos e não existem dados relativos à população brasileira. Nafees e colaboradores realizaram uma avaliação de valores de utilidade para diferentes estados de saúde no câncer de pulmão avançado em população do Reino Unido. Inicialmente, foram definidos e validados estados de saúde por equipe composta por médicos e enfermeiras. Posteriormente, os estados de saúde eram apresentados a pessoas da comunidade que valoravam os mesmos através de Escala Análogo Visual e pelo método de *Standard Gamble*. Os resultados demonstraram um valor de 0,653 QALY para um paciente com câncer de pulmão avançado com doença estável e 0,473 QALY para paciente com doença em progressão. Foram também determinados decréscimos de utilidade por toxicidades relacionadas ao tratamento,

como fadiga (-0,073 QALY), náuseas e vômitos (-0,048 QALY), diarreia (-0,047), alopecia (-0,045 QALY), rash cutâneo (-0,032 QALY) e neutropenia febril (-0,09 QALY) (Nafees et al. 2008).

3.13. Estudos de custo-efetividade do uso ITKs em pacientes com câncer de pulmão avançado e mutações em EGFR

Estudo de custo-efetividade conduzido no Reino Unido com base nos resultados do estudo IPASS, avaliando o uso de gefitinib em primeira linha de tratamento em comparação com quimioterapia (carboplatina/paclitaxel) em pacientes com adenocarcinoma avançado de pulmão com mutações ativadoras em EGFR, encontrou uma razão de custo-efetividade incremental de £ 20.744/QALY (Brown et al. 2010). O estudo serviu de base para aprovação pelo *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) do uso do gefitinib em primeira linha de tratamento de pacientes com mutações em EGFR naquele país em 28 de julho de 2010.

Estudo francês avaliou custo-efetividade da seleção de segunda linha de tratamento com erlotinib ou quimioterapia (docetaxel) através de três estratégias: convencional (à critério do médico assistente), baseada em fatores clínicos (mulheres não fumantes com adenocarcinoma receberiam erlotinib; demais pacientes docetaxel) ou baseada em mutações em EGFR (pacientes com mutações ativadores em EGFR receberiam erlotinib e os demais pacientes docetaxel). Tanto a estratégia baseada em fatores clínicos como a baseada na presença de mutações em EGFR foram mais eficientes do que a estratégia convencional, com redução de custos de € 5.020 e € 5.815, respectivamente (Borget et al. 2012).

A utilização da pesquisa de mutações em EGFR para definição da escolha

terapêutica (gefitinib para pacientes com mutações em EGFR e quimioterapia nos demais) foi motivo de estudo de custo-efetividade em Cingapura, comparando-se com a abordagem tradicional (quimioterapia em todos pacientes). Em uma região com prevalência de mutações ativadoras em EGFR estimada em 60% dos adenocarcinomas, a estratégia envolvendo a pesquisa de mutações em EGFR foi dominante, com redução de custos de \$ 2.400 e ganho incremental de 0,04 QALY. Os autores sugerem que a utilização da pesquisa de mutações em EGFR para guiar a escolha terapêutica deva ser o novo padrão no tratamento do câncer de pulmão naquele país (de Lima Lopes et al. 2012).

Não existem estudos brasileiros ou mesmo latino-americanos avaliando a custo-efetividade da testagem molecular para presença de mutações ativadoras em EGFR como forma de direcionar o tratamento de pacientes com câncer de pulmão avançado.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar a custo-efetividade do tratamento do adenocarcinoma de pulmão avançado direcionado pela avaliação molecular do EGFR no contexto do Sistema Único de Saúde do Brasil.

Objetivos Específicos

- Desenvolver um modelo econômico que reflita o contexto do tratamento do câncer de pulmão avançado no Sistema Único de Saúde.
- Avaliar os custos e a efetividade da estratégia de tratamento atualmente realizada para o adenocarcinoma de pulmão avançado.
- Avaliar a custo-efetividade de estratégia de tratamento baseada na avaliação molecular do EGFR.
- Comparar a custo-efetividade das estratégias citadas sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alberg, A. J., J. G. Ford, et al. (2007). "Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)." Chest **132**(3 Suppl): 29S-55S.
- Alberg, A. J. and J. M. Samet (2003). "Epidemiology of lung cancer." Chest **123**(1 Suppl): 21S-49S.
- Azzoli, C. G., S. Temin, et al. (2011). "2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer." J Clin Oncol **29**(28): 3825-3831.
- Barcenas, C. H., G. L. Delclos, et al. (2005). "Wood dust exposure and the association with lung cancer risk." Am J Ind Med **47**(4): 349-357.
- Belani, C. P., J. R. Pereira, et al. (2006). "Effect of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer on patients' quality of life. A randomized controlled trial." Lung Cancer **53**(2): 231-239.
- Bezjak, A., D. Tu, et al. (2006). "Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21." J Clin Oncol **24**(24): 3831-3837.
- Bonomi, P., K. Kim, et al. (2000). "Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial." J Clin Oncol **18**(3): 623-631.

- Borget, I., J. Cadranel, et al. (2012). "Cost-effectiveness of three strategies for second-line erlotinib initiation in nonsmall-cell lung cancer: the ERMETIC study part 3." Eur Respir J **39**(1): 172-179.
- Brasil, Ministério da Saúde. (2012). DATASUS.
- Brown, J., H. Thorpe, et al. (2005). "Assessment of quality of life in the supportive care setting of the big lung trial in non-small-cell lung cancer." J Clin Oncol **23**(30): 7417-7427.
- Brown, T., A. Boland, et al. (2010). "Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer." Health Technol Assess **14**(Suppl. 2): 71-79.
- Camps, C., B. Massuti, et al. (2006). "Randomized phase III study of 3-weekly versus weekly docetaxel in pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group trial." Ann Oncol **17**(3): 467-472.
- Cappuzzo, F., T. Ciuleanu, et al. (2010). "Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study." Lancet Oncol **11**(6): 521-529.
- Citri, A. and Y. Yarden (2006). "EGF-ERBB signalling: towards the systems level." Nat Rev Mol Cell Biol **7**(7): 505-516.
- Ciuleanu, T., T. Brodowicz, et al. (2009). "Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study." Lancet **374**(9699): 1432-1440.
- Cohen, M. H., J. R. Johnson, et al. (2005). "FDA drug approval summary: erlotinib (Tarceva) tablets." Oncologist **10**(7): 461-466.

- Cohen, M. H., G. A. Williams, et al. (2003). "FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets." Oncologist **8**(4): 303-306.
- Cohen, S., G. Carpenter, et al. (1980). "Epidermal growth factor-receptor-protein kinase interactions. Co-purification of receptor and epidermal growth factor-enhanced phosphorylation activity." J Biol Chem **255**(10): 4834-4842.
- Crino, L., G. V. Scagliotti, et al. (1999). "Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project." J Clin Oncol **17**(11): 3522-3530.
- D'Addario, G., M. Früh, et al. (2010). "Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Annals of Oncology **21**(suppl 5): v116-v119.
- D'Angelo, S. P., M. C. Pietanza, et al. (2011). "Incidence of EGFR exon 19 deletions and L858R in tumor specimens from men and cigarette smokers with lung adenocarcinomas." J Clin Oncol **29**(15): 2066-2070.
- Dancey, J., F. A. Shepherd, et al. (2004). "Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial." Lung Cancer **43**(2): 183-194.
- de Lima Lopes, G., Jr., J. E. Segel, et al. (2012). "Cost-effectiveness of epidermal growth factor receptor mutation testing and first-line treatment with gefitinib for patients with advanced adenocarcinoma of the lung." Cancer **118**(4): 1032-1039.

- Delbaldo, C., S. Michiels, et al. (2004). "Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis." JAMA **292**(4): 470-484.
- Detterbeck, F. C., D. J. Boffa, et al. (2009). "The new lung cancer staging system." Chest **136**(1): 260-271.
- Di Maio, M., F. Perrone, et al. (2007). "Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer." J Clin Oncol **25**(11): 1377-1382.
- Dresler, C. M., M. E. Leon, et al. (2006). "Reversal of risk upon quitting smoking." Lancet **368**(9533): 348-349.
- Dziadziuszko, R., F. R. Hirsch, et al. (2006). "Selecting lung cancer patients for treatment with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization--why, when, and how?" Clin Cancer Res **12**(14 Pt 2): 4409s-4415s.
- Fossella, F., J. R. Pereira, et al. (2003). "Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group." J Clin Oncol **21**(16): 3016-3024.
- Fossella, F. V., R. DeVore, et al. (2000). "Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group." J Clin Oncol **18**(12): 2354-2362.

- Frederick, L., X. Y. Wang, et al. (2000). "Diversity and frequency of epidermal growth factor receptor mutations in human glioblastomas." Cancer Res **60**(5): 1383-1387.
- Fukuoka, M., Y. L. Wu, et al. (2011). "Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS)." J Clin Oncol **29**(21): 2866-2874.
- Fukuoka, M., S. Yano, et al. (2003). "Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]." J Clin Oncol **21**(12): 2237-2246.
- Gazdar, A. F. (2009). "Personalized medicine and inhibition of EGFR signaling in lung cancer." N Engl J Med **361**(10): 1018-1020.
- Gridelli, C., C. Gallo, et al. (2004). "A randomised clinical trial of two docetaxel regimens (weekly vs 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The DISTAL 01 study." Br J Cancer **91**(12): 1996-2004.
- Gronberg, B. H., R. M. Bremnes, et al. (2009). "Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer." J Clin Oncol **27**(19): 3217-3224.
- Grosche, B., M. Kreuzer, et al. (2006). "Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946-1998." Br J Cancer **95**(9): 1280-1287.
- Hackshaw, A. K., M. R. Law, et al. (1997). "The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke." BMJ **315**(7114): 980-988.

- Hanna, N., F. A. Shepherd, et al. (2004). "Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy." J Clin Oncol **22**(9): 1589-1597.
- Helbekkmo, N., S. H. Sundstrom, et al. (2007). "Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity." Br J Cancer **97**(3): 283-289.
- Herbst, R. S., A. M. Maddox, et al. (2002). "Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 is generally well-tolerated and has activity in non-small-cell lung cancer and other solid tumors: results of a phase I trial." J Clin Oncol **20**(18): 3815-3825.
- Hidalgo, M., L. L. Siu, et al. (2001). "Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies." J Clin Oncol **19**(13): 3267-3279.
- Hirsch, F. R., M. Varella-Garcia, et al. (2003). "Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis." J Clin Oncol **21**(20): 3798-3807.
- Hynes, N. E. and H. A. Lane (2005). "ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors." Nat Rev Cancer **5**(5): 341-354.
- Janssen-Heijnen, M. L. and J. W. Coebergh (2001). "Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe." Lung Cancer **31**(2-3): 123-137.
- Jemal, A., F. Bray, et al. (2011). "Global cancer statistics." CA Cancer J Clin **61**(2): 69-90.

- John, T., G. Liu, et al. (2009). "Overview of molecular testing in non-small-cell lung cancer: mutational analysis, gene copy number, protein expression and other biomarkers of EGFR for the prediction of response to tyrosine kinase inhibitors." Oncogene **28 Suppl 1**: S14-23.
- Kelly, K., J. Crowley, et al. (2001). "Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non--small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial." J Clin Oncol **19**(13): 3210-3218.
- Kim, E. S., V. Hirsh, et al. (2008). "Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial." Lancet **372**(9652): 1809-1818.
- Kosmidis, P. A., H. P. Kalofonos, et al. (2008). "Paclitaxel and gemcitabine versus carboplatin and gemcitabine in patients with advanced non-small-cell lung cancer. A phase III study of the Hellenic Cooperative Oncology Group." Ann Oncol **19**(1): 115-122.
- Kris, M. G., R. B. Natale, et al. (2003). "Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial." JAMA **290**(16): 2149-2158.
- Ku, G. Y., B. A. Haaland, et al. (2011). "Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of phase III trials." Lung Cancer **74**(3): 469-473.
- Le Chevalier, T., D. Brisgand, et al. (1994). "Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced

- non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients." J Clin Oncol **12**(2): 360-367.
- Li, Y., C. C. Sheu, et al. (2010). "Genetic variants and risk of lung cancer in never smokers: a genome-wide association study." Lancet Oncol **11**(4): 321-330.
- Lynch, T. J., D. W. Bell, et al. (2004). "Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib." N Engl J Med **350**(21): 2129-2139.
- Maemondo, M., A. Inoue, et al. (2010). "Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR." N Engl J Med **362**(25): 2380-2388.
- Melo, A. C. and C. G. Ferreira (2011). Epidemiologic study of biomarkers in non small cell lung cancer. Post-Graduation Program in Oncology. Rio de Janeiro, Instituto Nacional do Câncer. **Master:** 147.
- Mitsudomi, T. (2010). "Advances in target therapy for lung cancer." Jpn J Clin Oncol **40**(2): 101-106.
- Mok, T. S., Y. L. Wu, et al. (2009). "Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma." N Engl J Med **361**(10): 947-957.
- Molina, J. R., A. A. Adjei, et al. (2006). "Advances in chemotherapy of non-small cell lung cancer." Chest **130**(4): 1211-1219.
- Nafees, B., M. Stafford, et al. (2008). "Health state utilities for non small cell lung cancer." Health Qual Life Outcomes **6**: 84.
- Oda, K., Y. Matsuoka, et al. (2005). "A comprehensive pathway map of epidermal growth factor receptor signaling." Mol Syst Biol **1**: 2005 0010.
- Ohe, Y., Y. Ohashi, et al. (2007). "Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and

- cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan." Ann Oncol **18**(2): 317-323.
- Peto, R., S. Darby, et al. (2000). "Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies." BMJ **321**(7257): 323-329.
- Pujol, J. L., S. Paul, et al. (2007). "Survival without common toxicity criteria grade 3/4 toxicity for pemetrexed compared with docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a risk-benefit analysis." J Thorac Oncol **2**(5): 397-401.
- Rosell, R., E. Carcereny, et al. (2012). "Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial." Lancet Oncol **13**(3): 239-246.
- Rosell, R., E. Felip, et al. (2005). "Crossing the rubicon in lung adenocarcinoma: the conundrum of EGFR tyrosine kinase mutations." Future Oncol **1**(3): 319-322.
- Rosell, R., T. Moran, et al. (2009). "Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer." N Engl J Med **361**(10): 958-967.
- Salomon, D. S., R. Brandt, et al. (1995). "Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies." Crit Rev Oncol Hematol **19**(3): 183-232.
- Scagliotti, G., N. Hanna, et al. (2009). "The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies." Oncologist **14**(3): 253-263.

- Scagliotti, G. V., F. De Marinis, et al. (2002). "Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer." J Clin Oncol **20**(21): 4285-4291.
- Scagliotti, G. V., P. Parikh, et al. (2008). "Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer." J Clin Oncol **26**(21): 3543-3551.
- Schiller, J. H., D. Harrington, et al. (2002). "Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer." N Engl J Med **346**(2): 92-98.
- Schuetz, W., S. Nagel, et al. (2005). "Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel." J Clin Oncol **23**(33): 8389-8395.
- Scott, W. J., J. Howington, et al. (2007). "Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)." Chest **132**(3 Suppl): 234S-242S.
- Sederholm, C., G. Hillerdal, et al. (2005). "Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group." J Clin Oncol **23**(33): 8380-8388.
- Sekine, I., Y. Ichinose, et al. (2009). "Quality of life and disease-related symptoms in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer: results of a randomized phase III study (V-15-32) of gefitinib versus docetaxel." Ann Oncol **20**(9): 1483-1488.

- Sharma, S. V., D. W. Bell, et al. (2007). "Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer." Nat Rev Cancer **7**(3): 169-181.
- Shepherd, F. A., J. Dancey, et al. (2000). "Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy." J Clin Oncol **18**(10): 2095-2103.
- Shepherd, F. A., J. Rodrigues Pereira, et al. (2005). "Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer." N Engl J Med **353**(2): 123-132.
- Silvestri, G. A., A. J. Alberg, et al. (2009). "The changing epidemiology of lung cancer with a focus on screening." BMJ **339**: b3053.
- Soon, Y. Y., M. R. Stockler, et al. (2009). "Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials." J Clin Oncol **27**(20): 3277-3283.
- Spiro, S. G. and G. A. Silvestri (2005). "One hundred years of lung cancer." Am J Respir Crit Care Med **172**(5): 523-529.
- Sridhar, S. S., L. Seymour, et al. (2003). "Inhibitors of epidermal-growth-factor receptors: a review of clinical research with a focus on non-small-cell lung cancer." Lancet Oncol **4**(7): 397-406.
- Thatcher, N., A. Chang, et al. (2005). "Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer)." Lancet **366**(9496): 1527-1537.
- Tong, L., M. R. Spitz, et al. (1996). "Lung carcinoma in former smokers." Cancer **78**(5): 1004-1010.

- Travis, W. D., E. Brambilla, et al. (2011). "International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma." J Thorac Oncol **6**(2): 244-285.
- Treat, J. A., R. Gonin, et al. "A randomized, phase III multicenter trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer." Ann Oncol **21**(3): 540-547.
- Trichopoulos, D., A. Kalandidi, et al. (1983). "Lung cancer and passive smoking: conclusion of Greek study." Lancet **2**(8351): 677-678.
- van Loon, A. J., I. J. Kant, et al. (1997). "Occupational exposure to carcinogens and risk of lung cancer: results from The Netherlands cohort study." Occup Environ Med **54**(11): 817-824.
- Wakeling, A. E., S. P. Guy, et al. (2002). "ZD1839 (Iressa): an orally active inhibitor of epidermal growth factor signaling with potential for cancer therapy." Cancer Res **62**(20): 5749-5754.
- Wozniak, A. J., J. J. Crowley, et al. (1998). "Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study." J Clin Oncol **16**(7): 2459-2465.

ARTIGO

Advanced lung adenocarcinoma treatment strategy based on EGFR mutation: a cost-utility analysis from a middle income country's public health system

Guilherme Geib, Mestrando(a) em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

A ser enviado ao: Value in Health

ABSTRACT

INTRODUCTION: Lung adenocarcinoma patients harboring epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutations derive benefits from treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs). EGFR molecular testing and TKIs are not currently available in the Brazilian Public Health System (SUS).

OBJETIVE: Assess the cost-effectiveness of EGFR testing for treatment selection of advanced lung adenocarcinoma as compared to the conventional strategies used by SUS.

METHODS: A Markov model was created to represent a hypothetical cohort of advanced lung adenocarcinoma patients. Patients undergoing conventional treatment received chemotherapy and those undergoing EGFR testing were treated according to EGFR mutation status with gefitinib or chemotherapy. Survival data and health resources consumption were derived from a cohort of advanced lung cancer patients treated at a public tertiary care hospital in Brazil. Prevalence of EGFR mutations was estimated based on data from National Cancer Institute. Gefitinib effectiveness and lung cancer utilities were obtained from existing studies. Direct costs related to cancer management were obtained from SUS and are expressed in International Dollars (Int\$). Effectiveness was measured in quality-adjusted life years (QALYs). The willingness-to-pay threshold was defined as three times the country's Gross Domestic Product per capita.

RESULTS: Incremental cost-effectiveness ratio of the EGFR testing strategy over the conventional strategy was Int\$ 91,022/QALY. Model was most sensitive to cost

and effectiveness of gefitinib. Lowering gefitinib prices to a third of presently practiced would enable this strategy to become more attractive.

CONCLUSION: Current prices practiced for EGFR testing strategy are not cost-effective in a middle income country's public health system.

INTRODUCTION

Lung cancer is the world's leading cause of cancer death in both developed and developing countries, accounting for approximately 1.4 million deaths annually. It is associated with a high use of resources and end-of-life care [1] and increasing treatment-related costs[2]. Contrary to other regions in the world where lung cancer incidence is stable or decreasing, Brazil has rising numbers, with 27,320 new cases expected for 2012 and an incidence rate of 18/100,000 in men and 10/100,000 in women[3].

Most cases present in advanced stage, when the disease is no longer amenable to cure, with treatment being delivered with palliative intent. Adenocarcinoma is the most common type of lung cancer in contemporary series, representing one-half of all cases[4]. Platin-based chemotherapy has been the standard of care for the palliative treatment of good performance patients, given that it prolongs survival and improves quality of life[5]. Recently, studies have shown that patients carrying an activating mutation (del746_A750 at exon 19 or L858R at exon 21) in the epidermal growth factor receptor (EGFR) have a marked response to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) with robust improvements in progression-free survival[6-9].

Epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutations are found in

approximately 10-15% of lung adenocarcinomas in western populations[9-11]. Despite being more prevalent in women, never smokers and Asian ethnic groups, these mutations are also detected in men in up to 15% of adenocarcinomas in former or current smokers, comprising a significant proportion of all EGFR activating mutations cases[12]. Clinical characteristics are therefore not enough to identify patients who would potentially benefit from EGFR TKIs, and current treatment guidelines recommend molecular analysis of tumor specimens in search of EGFR activating mutations to guide treatment decisions in stage IV lung adenocarcinomas[13, 14].

The present treatment strategy for advanced lung adenocarcinoma in the Brazilian Public Health System - Sistema Unico de Saúde SUS) - uses platin-based chemotherapy for first-line therapy and docetaxel for second-line therapy of medically fit patients. There is no reimbursement for EGFR TKIs. A study with Brazilian patients found EGFR activating mutations in 11.2% of previously resected lung adenocarcinomas[15], suggesting that there is a subgroup that might benefit from EGFR-directed treatment.

We conducted a cost-utility analysis of a treatment strategy based on EGFR mutation test results to guide first-line therapy (gefitinib for patients harboring activating mutations and platin-based chemotherapy for those without driving mutations) as compared to the current strategy of platin-based chemotherapy in medically fit patients with advanced lung adenocarcinomas under Brazilian SUS perspective.

METHODS

Target population

The target population was patients with the diagnosis of advanced lung adenocarcinoma (stage IV) with good performance status (0-2) and who were medically fit for platin-based first-line therapy.

Model Overview

We used Tree Age Pro Suite 2009 (TreeAge Software, Inc., Williamstown, Massachusetts) to build the model. The treatment strategy decision was represented by the strategy based on EGFR mutation test results and the conventional (no EGFR testing) strategy (Figure 1A). In the EGFR mutation strategy, patients harboring an activating mutation received first-line therapy with gefitinib, while patients without activating mutations and those in the conventional strategy received first-line platin-based chemotherapy. Every patient from the hypothetical cohort entered a state-transition Markov Model in the state “disease controlled in first-line therapy”. The other health states were “disease controlled in second-line therapy”, “uncontrolled disease in best supportive care” (BSC) and “death”. Figure 1B schematically displays model structure. Input data for the model are shown in Table 1. The time horizon of the Markov cohort was 96 monthly cycles.

Clinical Data

Rates of disease progression, mortality, need for hospitalization and additional treatment modalities for lung cancer (such as radiation therapy and surgical pleurodesis) for patients undergoing conventional strategy were based on a cohort of patients being assisted at the Oncology Division of a tertiary teaching hospital in Porto Alegre, Brazil (unpublished data). The cohort followed 101 patients

with stage IV non-small cell lung cancer, of which 62% were males, 86% were former or current smokers and the mean age was 64 years (inter-quartile range [IQR] 56-71). Adenocarcinoma was the predominant histology (52%), followed by squamous cell carcinoma (24%) and unspecified non-small cell (14%). Most patients had one (66%) or two (26%) sites of metastatic disease. The sites more commonly involved at diagnosis were the contralateral lung (45%), bone (26%), adrenal glands (25%), pleura (24%), liver (9%) and brain (7%). Most patients (69%) had good performance status.

The survival data was obtained from this cohort for each different health state (first-line therapy, second-line therapy and best supportive care). Mathematical functions (Table 2) were created to represent the probability of progression-free survival and overall survival for patients in conventional strategy in any given cycle of the model. The resulting survival curves were similar to the curves of modern randomized clinical trials of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer[6, 16] (Figures 2A and 2B). The estimated survival curves for EGFR mutated and EGFR wild-type patients from the EGFR testing strategy are shown in Figures 2C and 2D.

Frequency of EGFR mutations

We used Brazilian data on EGFR mutation results to estimate the frequency of activating mutations. Del746_A750 at exon 19 or L858R at exon 21 were found in 11.2% of lung adenocarcinoma specimens[15].

Effectiveness data

For the effectiveness of gefitinib in first-line therapy for patients carrying an

EGFR activating mutation, we used data from a published meta-analysis by Ku et al.[17], showing a hazard ratio (HR) of 0.45 (95% CI, 0.38-0.55) for progression-free survival. There is no proven effect of gefitinib on overall survival (OS) when compared to platin-based chemotherapy[17]. However, patients with EGFR activating mutations appear to have a better prognosis regardless of the treatment received. In the IPASS study[6, 18], the median OS of patients with EGFR mutations was 21.6 months with gefitinib and 21.9 with carboplatin/paclitaxel while in patients without activating mutations the median OS dropped to 11.2 months with gefitinib and 12.7 months with carboplatin/paclitaxel. This represents a relative risk (RR) of death of 0.86 (95% CI, 0.79-0.94) favoring patients with EGFR mutations.

The effectiveness of first and second-line chemotherapy was derived from the progression-free survival and overall survival curves of our own cohort, as mentioned earlier.

Treatment regimens

The standard first-line and second-line chemotherapy regimens used by the SUS in Brazil are, respectively, carboplatin AUC 6/paclitaxel 200 mg/m² and docetaxel 75mg/m², both administered intravenously every 21 days in four cycles of treatment. These regimens were used as the reference first and second-line chemotherapy for the conventional strategy and for patients without EGFR mutations in the EGFR testing strategy.

The reference treatment for patients with EGFR activating mutations in EGFR testing was Gefitinib 250 mg oral tablets per day continuously until disease progression. Based on the IPASS study, the second-line chemotherapy for patients

progressing on gefitinib was carboplatin/paclitaxel, using the same schedule cited above.

Based on our cohort data, the probability of entering a second-line regimen upon progression on first-line therapy was 0.5. The remaining patients went to palliative care. We assumed that living patients progressing from second-line therapy would go to palliative care since third-line therapy is not routine practice in Brazil.

Adverse effects of treatment

The proportion of patients with treatment-related adverse effects was calculated on a monthly (per cycle) base, using estimates from existing studies[6, 17, 19]. The adverse effects included in the model were diarrhea, fatigue, febrile neutropenia, hair loss, nausea and vomiting, and cutaneous rashes.

Hospitalizations and other treatments

The proportion of patients requiring hospitalization for chemotherapy-related adverse effects or lung cancer-related complications and requiring other modalities of treatment for lung cancer, such as radiotherapy or surgical pleurodesis, were estimated from our cohort data. In summary, radiation therapy (thoracic, brain or bone) was required for 40.6% of patients, surgical pleurodesis for 8.9% and nearly all patients required hospitalization for lung cancer-related complications at some point during disease course, mainly at end of life. Therefore, we assumed every death was preceded by a hospitalization. The need for hospitalization related to chemotherapy adverse effects occurred in 15.8% of patients in our cohort. Virtually all cases were related to febrile neutropenia or treatment-related infections. During gefitinib therapy, we assumed that patients would not be at risk for hospitalization

related to adverse effects.

Utilities and costs

There are scarce data on utilities of patients living with advanced lung cancer and none related to the Brazilian population. Therefore, we used the estimate performed by Nafees et al. from the United Kingdom[20]. Since we were unable to find estimates for utilities of patients on second-line therapy and patients in palliative care, we made assumptions using the data from Nafees et al. We assumed that utility for patients on second-line therapy would be that of first-line plus the disutility of disease progression (0.6532 – 0.1798). Likewise, we assumed that utility for patients in palliative care would be the utility found for second-line plus the disutility of disease progression (0.4734 – 0.1798). Disutilities related to treatment adverse effects as estimated by Nafees et al. were incorporated into the model during treatment cycles[20].

Costs related to diagnosis, staging, chemotherapy, office visits, laboratory tests, imaging studies, hospital admissions, radiotherapy and surgical pleurodesis were obtained from the public healthcare system codebooks[21]. Chemotherapy is reimbursed as a fixed value per month of treatment and should cover medications and costs related to drug administration, being it the same for first or second-line therapy. EGFR mutations test is carried out by RT-PCR. However, the test is not covered by the public health system, so the cost was estimated based on private services. Gefitinib (Iressa®) is not reimbursed either and had its cost estimated based on the mean consumer price from private services. Costs are expressed in International Dollars (Int\$), representing the purchase power of the U.S. Dollar in the

United States, using the latest conversion rate reported by the World Bank (2011), in which 1 Int\$ = 1.80 R\$[22]. Costs associated with the main procedures are shown in Table 1. The discount rate for both costs and utilities was 5% per year.

Willingness-to-pay threshold

Since there is no formal guideline for the willingness-to-pay (WTP) threshold in cost-effectiveness studies in Brazil, we adopted a threshold suggested by the World Health Organization (WHO): the country's 2011 Gross Domestic Product (GDP) per capita multiplied by three[23]. This resulted in a WTP threshold of Int\$ 35,420 (R\$ 63,756)[24].

Sensitivity Analysis

One-way sensitivity analysis was performed in most of the model's parameters. The upper and lower limits for each variable were defined by its 95% confidence interval. For costs, the limits for the sensitivity analysis were $\pm 50\%$ of the original values. Discount rates of costs and utilities varied from 0% to 10%.

In addition, a second order Monte-Carlo simulation (probabilistic sensitivity analysis) was performed, with generation of 1,000,000 trials and variation of all values within the ranges described above. The simulation used beta distributions for probabilities and utilities, gamma distributions for disutilities and log-normal distributions for relative risks. Costs were kept constant.

RESULTS

In the base case analysis, mean survival time was 13.8 months (1.10 life-years

[LYs]) in conventional strategy and 14.5 months (1.16 LYs) in the EGFR testing strategy. Adjustment for quality of life resulted in 0.59 quality-adjusted life years (QALYs) in conventional strategy and 0.64 QALYs in the EGFR testing strategy. The mean costs for each strategy were Int\$ 6,381 and Int\$ 10,976, respectively. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of EGFR testing over the conventional strategy was Int\$ 85,733 per LY gained, and Int\$ 91,022 per QALY gained.

One-way sensitivity analysis showed that the model was most sensitive to the cost of gefitinib, prevalence of EGFR activating mutation, gefitinib effectiveness and utility of patients in first-line therapy (Table 3). The variation of other parameters had smaller impacts on the ICERs. When incorporating discounts of 0% and 10%, the ICERs were Int\$ 85,305 and Int\$ 96,715, respectively. Threshold analysis showed that EGFR testing becomes cost-effective when the cost of gefitinib is under Int\$ 668 per month.

When Monte-Carlo simulation was performed with 1,000,000 samples, the comparison between the EGFR mutation testing strategy and the conventional strategy showed all samples above the WTP threshold (Figure 3A). The acceptability curve (Figure 3B) demonstrates that EGFR testing has a probability of being the most cost-effective strategy only at WTP values above Int\$ 100,000.

DISCUSSION

We report that, to our knowledge, this is the first cost-effectiveness analysis of EGFR mutation testing to drive therapy in advanced lung adenocarcinomas in a western middle-income country. At currently practiced prices, especially those

charged for gefitinib, treatment directed by the occurrence of EGFR mutation was not shown to be cost-effective when compared to conventional treatment under the Brazilian Public Health System's perspective.

Our findings differ from those of Lima Lopes Jr. et al.[25], which demonstrated that EGFR testing and gefitinib first-line therapy was cost-saving in Singapore. Some important aspects could explain the different results. First, the prevalence of EGFR mutation differs markedly between Asian and western countries. Lima Lopes Jr. et al. used a prevalence of 60% of EGFR mutation, compared with 11.2% in our model, which is in line with other western studies[9, 11]. Second, most health-related prices practiced in Singapore are substantially higher than those practiced in Brazil, particularly chemotherapy. In our Public Health System, chemotherapy is reimbursed at a fixed value of Int\$ 612 per month of treatment (regardless of drugs chosen), compared to Int\$ 3,450 per month in Singapore[25]. Moreover, prices of gefitinib in Brazil and Singapore are Int\$ 2,083 and Int\$ 3,490, respectively, and EGFR testing is less costly in Singapore (Int\$ 667 vs Int\$ 380). Finally, Lima Lopes Jr. et al. used a fixed decision-tree analysis, assuming patients would receive first-line and second-line therapy, followed by best supportive care, except for patients with wild type EGFR, who receive first-line chemotherapy followed by best supportive care. We used a monthly Markov model to permit transition between health states in order to more closely resemble real practice. Also, upon progression on first-line therapy, nearly half of western patients would be clinically fit for second-line therapy[26].

Given that the model is derived from a cohort of patients from a public reference hospital in South Brazil and reimbursement costs are the same across the country, the

results reflect the real-life scenario of advanced lung cancer treatment and resource consumption in our country. We also used national data regarding the prevalence of EGFR activating mutations, thereby increasing the robustness of our results for a population with a high degree of miscegenation[27].

Our study, however, has some caveats. Since we did not have local data on the incidence of survival for patients with advanced adenocarcinomas stratified by EGFR mutated or wild type tumors, we had to estimate the survival rates of these patients using data from our cohort and other available studies[6, 17, 18]. The resulting estimated survival curves (Figure 4) for EGFR mutated and wild type patients are, nevertheless, similar to those observed for these groups of patients in IPASS and EURTAC studies [6, 9, 18].

There are no data on utilities for Brazilian patients with lung cancer. Thus, we used utilities from a United Kingdom perspective[20], yet it is unclear to which extent they really reflect the Brazilian perception of quality of life. We have also made assumptions for utilities of patients in second-line therapy and BSC, as pointed earlier in the text, yet they may not represent a precise reflection of the true perception of quality of life from patients in these health states. The sensitivity analysis that was performed, however, failed to demonstrate any significant change in results when varying the parameters of the utilities, thereby confirming the robustness of our findings.

We selected gefitinib as our reference EGFR tyrosine kinase inhibitor based on the fact that it is a drug with a lower price than erlotinib. One might argue that there are scarce data of gefitinib use in western EGFR mutated patients. Replacing

gefitinib for erlotinib in the model, assuming effectiveness based on the study of Rosell et al.[9] for progression-free survival at a cost of Int\$ 3,611 per month of treatment and keeping all other parameters constant in the model, would have resulted in an ICER of Int\$ 151,056 for EGFR testing when compared to the conventional strategy. Other commonly used drugs for the treatment of advanced adenocarcinoma patients worldwide, but unavailable in our Public Health System due to their high costs, such as bevacizumab and pemetrexed, were not included in the model and may be object of specific economic studies in the future.

Another important aspect is that reimbursement rates for health-related costs in the Brazilian Public Health System are known to have been outdated for several years, dramatically contrasting with prices being practiced in the supplementary health system in the country. This may have contributed to the difference observed in terms of treatment-related costs between strategies, as EGFR testing used gefitinib's price as practiced in the supplementary health system. Contrary to the prices practiced in the Public Health System in Brazil, those being practiced in the supplementary health system resemble those in high-income countries. The impact of EGFR testing for treatment decision-making in our supplementary health system scenario must be evaluated in specific future studies.

CONCLUSIONS

The use of EGFR mutation status to select treatment for patients with advanced lung adenocarcinoma is not cost-effective at current prices under the Brazilian Public Health System perspective when compared to traditional care.

Lowering gefitinib prices to a third of what is presently practiced would enable this strategy to become more attractive.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Dr. Andreia C. Mello and Professor Dr. Carlos Gil Ferreira from Instituto Nacional do Cancer for providing Brazilian data on prevalence of EGFR mutations.

REFERENCES

- [1] Warren JL, Barbera L, Bremner KE, Yabroff KR, Hoch JS, Barrett MJ, et al. End-of-life care for lung cancer patients in the United States and Ontario. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Jun 8;103(11):853-62.
- [2] Warren JL, Yabroff KR, Meekins A, Topor M, Lamont EB, Brown ML. Evaluation of trends in the cost of initial cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Jun 18;100(12):888-97.
- [3] Incidence of Cancer in Brazil. National Institute of Cancer, Minister of Health; Brazil, 2012; Available from: <http://www.inca.gov.br>. [Accessed April 1, 2012].
- [4] Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. *Lung Cancer.* 2001 Feb-Mar;31(2-3):123-37.

- [5] Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 1995 Oct 7;311(7010):899-909.
- [6] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009 Sep 3;361(10):947-57.
- [7] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010 Jun 24;362(25):2380-8.
- [8] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Feb;11(2):121-8.
- [9] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Mar;13(3):239-46.
- [10] Smits AJ, Kummer JA, Hinrichs JW, Herder GJ, Scheidel-Jacobse KC, Jiwa NM, et al. EGFR and KRAS mutations in lung carcinomas in the Dutch population: increased EGFR mutation frequency in malignant pleural effusion of lung adenocarcinoma. *Cell Oncol (Dordr)*. 2012 Apr 12.
- [11] Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening

for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*. 2009 Sep 3;361(10):958-67.

[12] D'Angelo SP, Pietanza MC, Johnson ML, Riely GJ, Miller VA, Sima CS, et al. Incidence of EGFR exon 19 deletions and L858R in tumor specimens from men and cigarette smokers with lung adenocarcinomas. *J Clin Oncol*. 2011 May 20;29(15):2066-70.

[13] D'Addario G, Früh M, Reck M, Baumann P, Klepetko W, Felip E, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2010 May 1, 2010;21(suppl 5):v116-v9.

[14] Azzoli CG, Temin S, Aliff T, Baker S, Jr., Brahmer J, Johnson DH, et al. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 1;29(28):3825-31.

[15] Melo AC, Inada HKP, Barros M, Terra SBSP, Ligorio C, Sugawara E, et al. Non small cell lung cancer (NSCLC) genotyping in a Brazilian cohort. *J Thorac Oncol*. 2011 June 2011;6(6 supplement 2):S1003-4.

[16] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3543-51.

[17] Ku GY, Haaland BA, de Lima Lopes G, Jr. Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of phase III

trials. *Lung Cancer*. 2011 Dec;74(3):469-73.

[18] Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*. 2011 Jul 20;29(21):2866-74.

[19] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004 May 1;22(9):1589-97.

[20] Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:84.

[21] DATASUS. Minister of Health. Brazil, 2012. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br>. [Accessed April 1, 2012].

[22] World Development Indicators & Global Development Finance. World Bank; 2011; Available from: <http://www.worldbank.org/>. [Accessed July, 7, 2012].

[23] Edejer T, Baltussen R, Adam T, Hutubessy R, Acharya A, Evans DB, et al. WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis. 1 ed. Organization WH, editor. Geneva: World Health Organization; 2003.

[24] Contas Nacionais Trimestrais. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Brazil, 2012; Available from: ftp://ftp.ibge.gov.br/Contas_Nacionais/Contas_Nacionais_Trimestrais/Fasciculo_Indi

cadres_IBGE/pib-vol-val_201201caderno.pdf. [Accessed June 30, 2012].

[25] de Lima Lopes G, Jr., Segel JE, Tan DS, Do YK, Mok T, Finkelstein EA. Cost-effectiveness of epidermal growth factor receptor mutation testing and first-line treatment with gefitinib for patients with advanced adenocarcinoma of the lung. *Cancer*. 2012 Feb 15;118(4):1032-9.

[26] Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009 Oct 24;374(9699):1432-40.

[27] Pimenta JR, Zuccherato LW, Debes AA, Maselli L, Soares RP, Moura-Neto RS, et al. Color and genomic ancestry in Brazilians: a study with forensic microsatellites. *Hum Hered*. 2006;62(4):190-5.

Table 1. Input data.

Variable	Base- case	Lowest estimate	Highest estimate	References
Probability of EGFR mutation	0.1122	0.0537	0.1754	[16]
Gefitinib RR PFS	0.45	0.38	0.55	[7-9;18]
RR of death in EGFR mutation patients	0.8602	0.7894	0.9374	Own calculation based on [19]
Probabilities of Treatment				
Toxicities - Gefitinib				
Diarrhea	0.0320	0.0205	0.0445	[18]
Fatigue	0.0138	0.0062	0.0217	[18]
Febrile neutropenia	< 0.001	< 0.001	< 0.001	[18]
Hair loss	0.0087	0.0020	0.0154	[7]
Nausea & vomiting	0.0131	0.0062	0.0217	[18]
Rash	0.0449	0.0307	0.0589	[18]
Probabilities of Treatment				
Toxicities – Chemotherapy				
(1st line and 2nd line respectively)				
Diarrhea	0.0676	0.0480	0.0876	[7]
	0.0752	0.0470	0.1075	[20]
Fatigue	0.1344	0.1117	0.1586	[18]
	0.1076	0.0729	0.1439	[20]
Febrile neutropenia	0.0095	0.0029	0.0178	[7]
	0.0406	0.0201	0.0651	[20]
Hair loss	0.1656	0.1369	0.1959	[7]
	0.1125	0.0759	0.1478	[20]
Nausea & vomiting	0.1472	0.1231	0.1719	[18]
	0.0528	0.0278	0.0781	[20]
Rash	0.0656	0.0489	0.0829	[18]
	0.0202	0.0062	0.0375	[20]
Utilities				
Controlled disease on oral therapy (1 st line)	0.6700	0.6259	0.7130	[21]

Controlled disease on intravenous therapy (1 st line)	0.6532	0.6091	0.6962	[21]
Controlled disease (2 nd line)	0.4734	0.4312	0.5160	Assumption based on [21]
Uncontrolled disease on palliative care	0.2936	0.2510	0.3359	Assumption based on [21]
Disutilities				
Diarrhea	0.0468	0.0187	0.0772	[21]
Fatigue	0.0735	0.0420	0.1170	[21]
Febrile neutropenia	0.0900	0.0583	0.1214	[21]
Hair Loss	0.0449	0.0178	0.0734	[21]
Nausea & vomiting	0.0480	0.0198	0.0818	[21]
Rash	0.0325	0.0125	0.0575	[21]
Costs (Int\$)				
EGFR mutation test [†]	667			-
Gefitinib (monthly) [†]	2,083			-
Chemotherapy (monthly)	611			[22]
Chest and abdomen CT scan	153			[22]
Brain CT scan	54			[22]
Bone scintigraphy	106			[22]
Hospitalization for treatment toxicity	179			[22]
Hospitalization for lung cancer-related complications	408			[22]
Thoracic radiotherapy	1,932			[22]
Brain radiotherapy	1,269			[22]
Bone radiotherapy	960			[22]
Medical appointments	6			[22]
Routine blood tests	8			[22]

[†] Costs obtained from private practicing services.

Table 2. Mathematical functions of survival

Survival Curves	Equation	Function type
Survival on 1 st line	$S(t) = \exp\{-4,845311t\}$	Exponential
Progression free survival 1 st line	$S(t) = \phi ((-\log(t)+2,0099401)/0,8615746)$	Log-normal
Survival on 2 nd line	$S(t) = \exp [(0,00343571/0,2939695)(1-\exp(0,2939695t))]$	Gompertz
Progression free survival 2 nd line	$S(t) = \exp\{-0,03403386t^{1,78012}\}$	Weibull
Survival on palliative care	$S(t) = \phi ((-\log(t)+1,1739605)/0,8348587)$	Log-normal

Table 3. One-way sensitivity analysis.

Variable	Lowest ICER (Int\$)	Highest ICER (Int\$)
Gefitinib cost	50,090	131,954
Probability of EGFR mutation	79,096	146,841
Gefitinib effectiveness	76,781	123,969
Utility of patient with disease controlled in first line	84,514	98,828
Chemotherapy cost	88,735	93,310

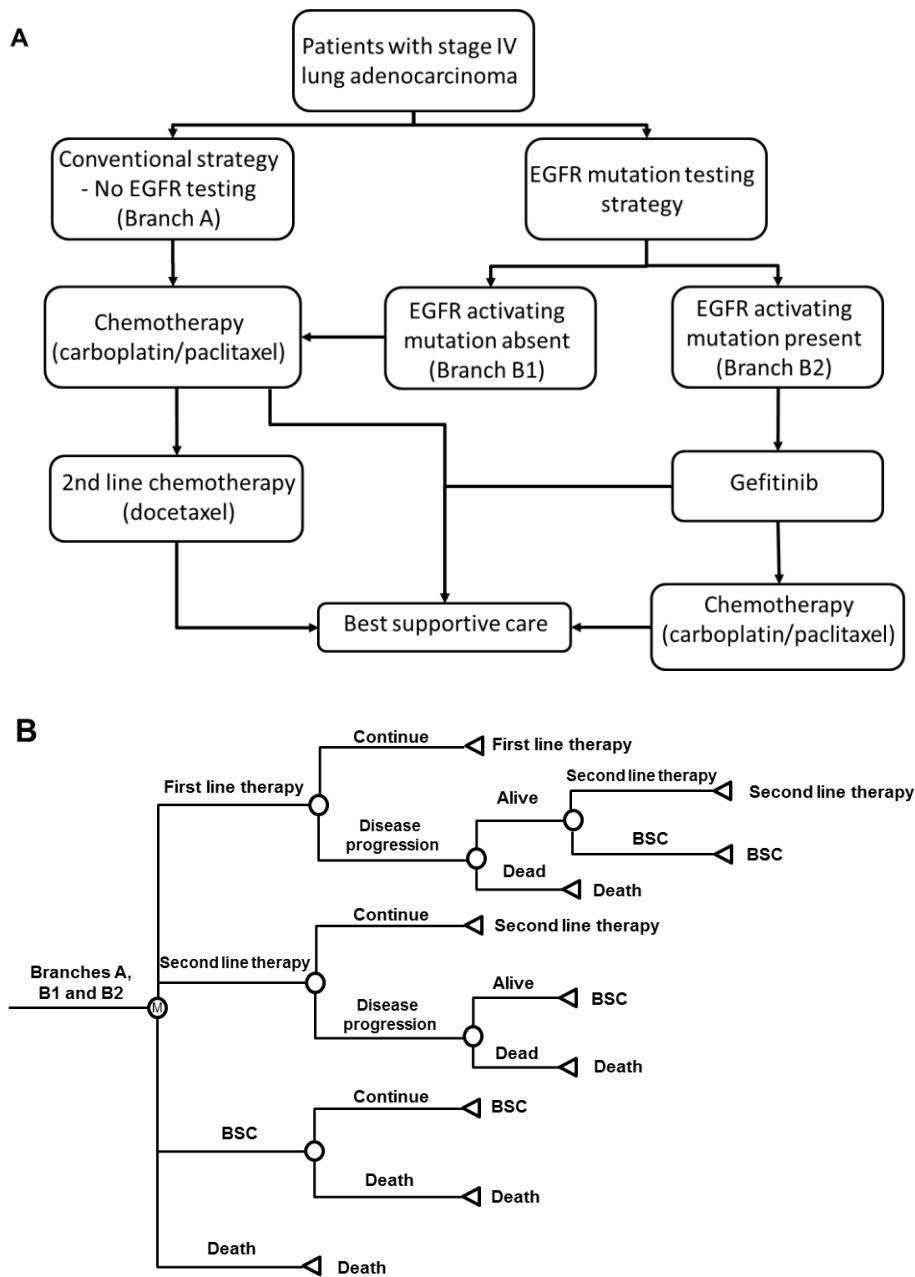


Figure 1. (A) Treatment strategy decision for patients with advanced lung adenocarcinomas. Patients in conventional strategy (Branch A) receive first-line chemotherapy with carboplatin/paclitaxel and, upon disease progression, receive second-line chemotherapy or best supportive care (BSC). Patients in EGFR mutation strategy are stratified according to presence of EGFR activating mutations. Patients without EGFR activating mutations (Branch B1) receive treatment as

described for Branch A. Patients harboring EGFR mutations (Branch B2) receive first-line therapy with gefitinib and, upon disease progression, they receive second-line therapy with carboplatin/paclitaxel or BSC. All patients with disease progression in second-line therapy receive BSC. (B) Schematic Markov model structure. Branch A = Patients undergoing conventional (No EGFR testing) strategy; Branch B1 = Patients with EGFR wild type tumors in the EGFR testing strategy; Branch B2 = Patients with EGFR activating mutation tumors in the EGFR testing strategy. BSC = best supportive care.

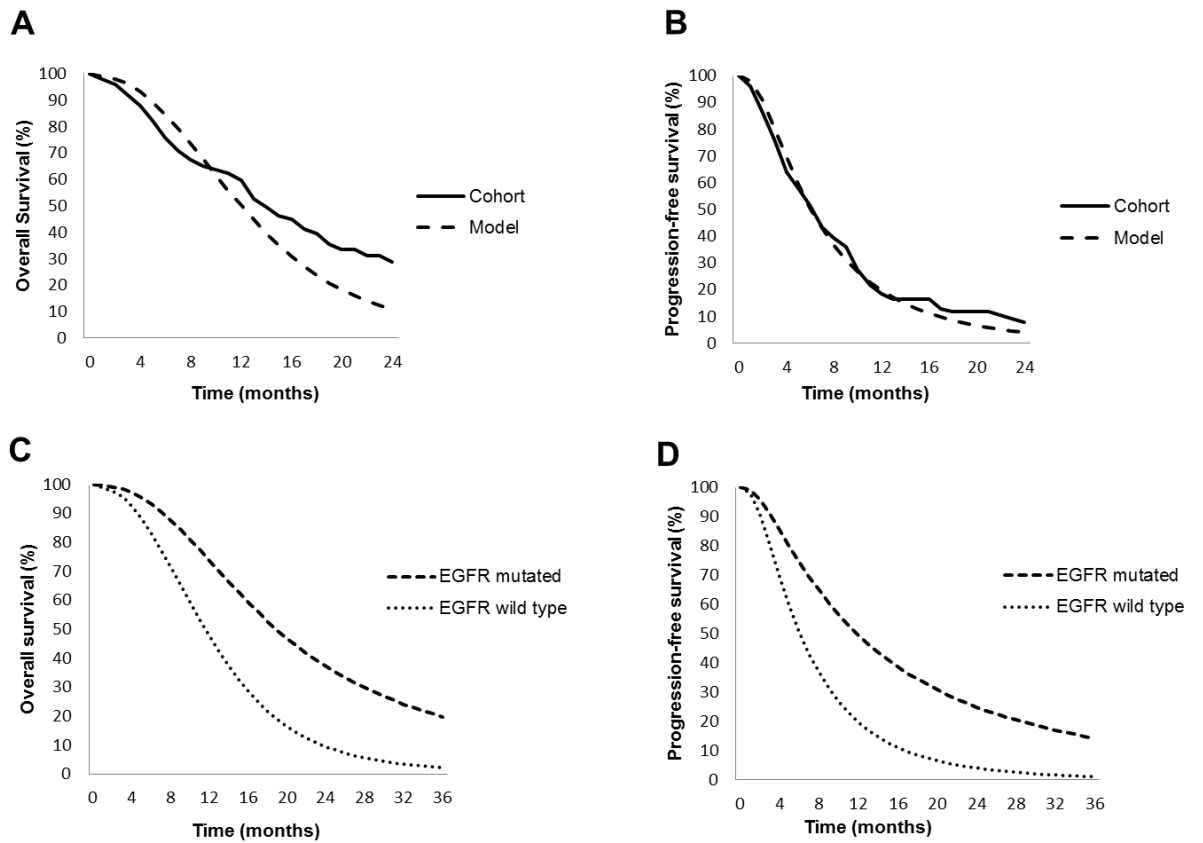


Figure 2. Survival of original cohort and derived model estimation equations: (A) overall survival and (B) progression-free survival in first-line therapy. Model's estimated survival curves for EGFR mutated and EGFR wild type patients in the EGFR testing strategy: (C) overall Survival and (D) Progression-free survival in first-line therapy.

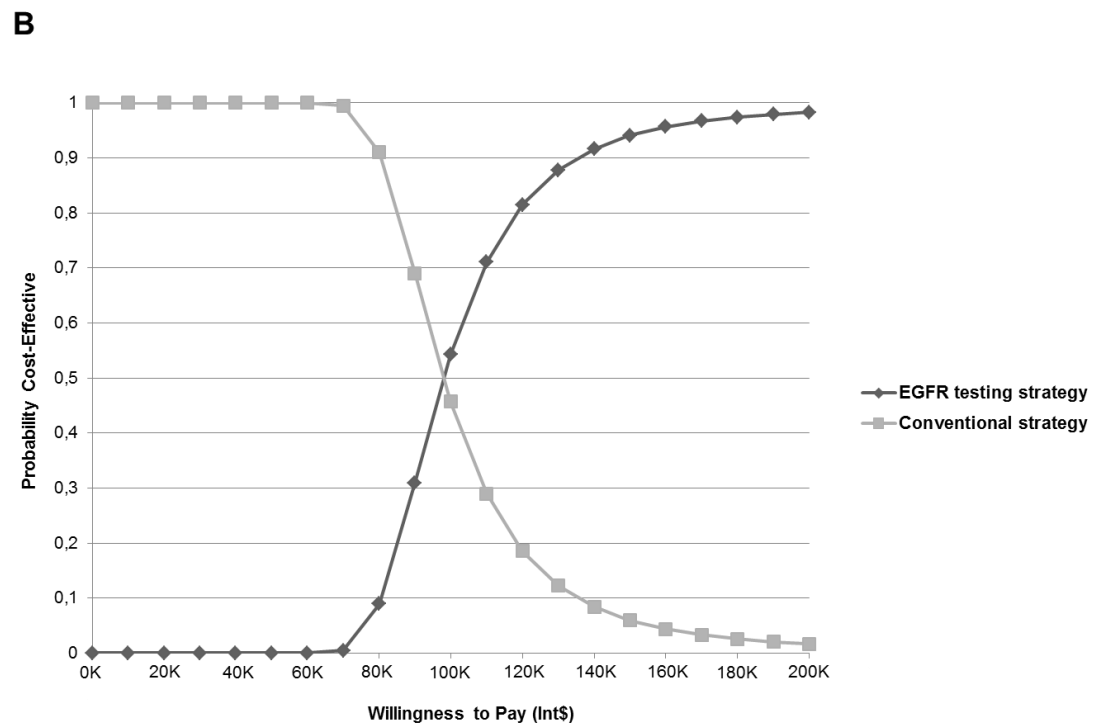
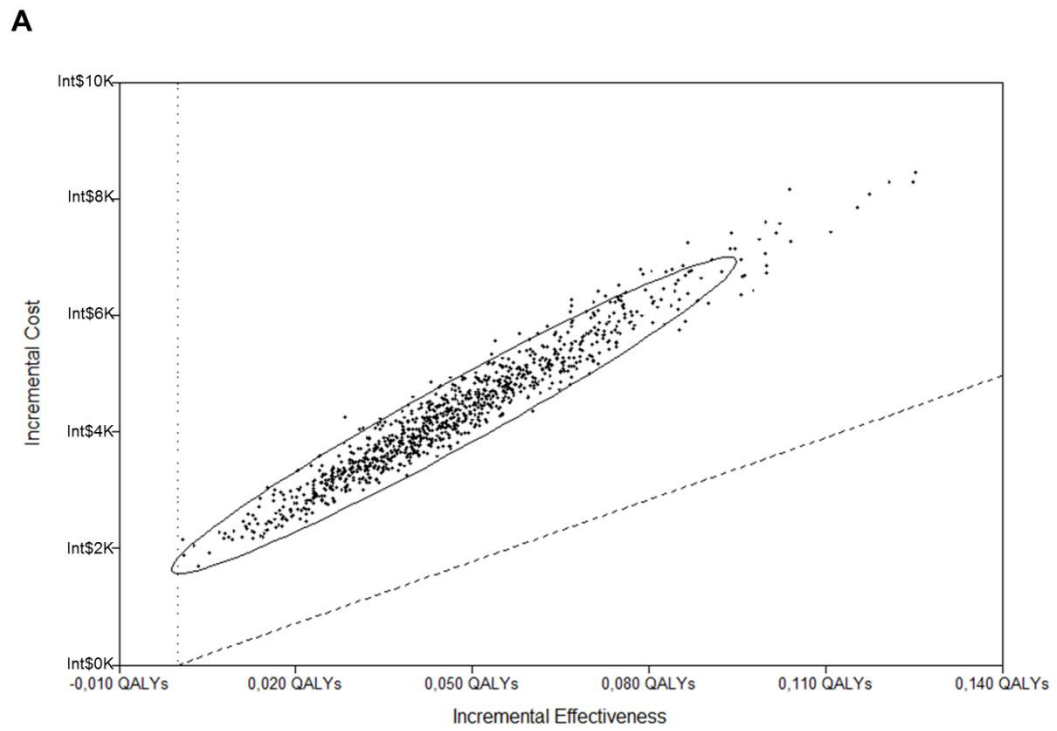


Figure 3. (A) Distribution of incremental cost-effectiveness ratios for the EGFR testing strategy versus conventional strategy, obtained by Monte-Carlo simulation. Dotted line represents willingness-to-pay threshold. Circle represents 95%

confidence interval. (B) Acceptability Curve of the EGFR testing strategy and Conventional strategy obtained by Monte-Carlo simulation.

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização da avaliação molecular do EGFR para decisão de tratamento no adenocarcinoma de pulmão avançado foi um dos principais avanços da Oncologia nos últimos anos, com indiscutível benefício clínico ao paciente, sendo considerada a abordagem de escolha pelas principais diretrizes internacionais de tratamento deste importante agravo de saúde pública.

No atual contexto de tratamento do câncer de pulmão no Sistema Único de Saúde, a utilização da avaliação molecular do EGFR não se mostrou custo-efetiva em comparação com a estratégia convencional, com uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 163.840 por QALY. O resultado foi principalmente influenciado pelo alto custo do gefitinib, pelo baixo valor de reembolso da quimioterapia, além da menor prevalência de mutações ativadoras em EGFR, em comparação com países asiáticos, onde esta estratégia já se demonstrou dominante.

Esforços governamentais no sentido de reajustar os valores de reembolso por tratamentos oncológicos, além de negociações para aquisição de inibidores tirosina cinase com ação em EGFR a preços mais baixos, poderão viabilizar o uso da avaliação molecular para o de tratamento do câncer de pulmão avançado no Sistema Único de Saúde.

A compreensão molecular do câncer de pulmão vem avançando rapidamente, com novos alvos terapêuticos sendo testados através de promissores medicamentos com ação específica. Tal inovação traz consigo a perspectiva de melhorar os ainda modestos resultados no tratamento desta doença, mas também o potencial impacto

nos custos dos sistemas de saúde, justificando a necessidade de futuros estudos de custo-efetividade.

ANEXOS

- a. Projeto de Pesquisa
- b. Aprovação pelo Comitê da Ética e Pesquisa
- c. Tabela: Características basais dos pacientes da coorte estudada
- d. Tabela: Tratamentos utilizados na coorte estudada
- e. Curva de sobrevida geral da coorte estudada
- f. Curva de sobrevida livre de progressão de pacientes em primeira linha de tratamento na coorte estudada
- g. Curva de sobrevida livre de progressão de pacientes em segunda linha de tratamento na coorte estudada

Anexo a. Projeto de Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

Avaliação da custo-efetividade da quimioterapia paliativa para o câncer de pulmão
não de pequenas células avançado

Guilherme Geib

Carisi Anne Polanczyk

Local de Origem: Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia – Universidade
Federal do Rio Grande do Sul

Local de Execução: Serviço de Oncologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
INCT para Avaliação de Tecnologia em Saúde, IATS/CNPq, Centro de Pesquisa
Clínica, HCPA

1. Introdução

O câncer de pulmão é um importante problema de saúde pública a nível mundial, ocupando atualmente a décima posição entre as principais causas de morte globalmente[1], sendo a principal causa de morte dentre as neoplasias malignas[2]. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima para o ano de 2010 a ocorrência de 17.800 e 9.830 novos casos de câncer de pulmão no Brasil em homens e mulheres, respectivamente[3]. No período de 2003-2007, foi a principal causa de morte por câncer em homens no país e a segunda causa em mulheres, representando, respectivamente 15,5 e 9,4% dos óbitos por câncer[4]. O câncer de pulmão não de pequenas células (NSCLC, sigla do inglês, non small cell lung cancer) representa 85% dos casos de câncer de pulmão.

Dados norte-americanos estimam que os adenocarcinomas são o subtipo histológico mais comum (cerca de 40% dos casos), seguidos pelo carcinoma epidermóide (20%), carcinoma de pequenas células (cerca de 15%), carcinoma de grandes células (5%) e outros subtipos perfazendo o restante dos casos[5]. A incidência relativa do adenocarcinoma tem aumentado de forma importante nas últimas décadas, com correspondente redução relativa dos outros subtipos histológicos.

A sobrevida em cinco anos de pacientes com câncer de pulmão, incluindo todos os estágios, é de apenas cerca de 15%[1]. Pacientes com doença em estágio inicial (estágio I), apresentam prognóstico melhor, com sobrevida em cinco anos entre 60-75%[6] e sobrevida mediana em torno de 60 meses. Por outro lado,

pacientes com doença no estágio IV apresentam sobrevida mediana entre 4-5 meses e sobrevida em um ano em torno de 10% na ausência de tratamento específico[7,8]. Infelizmente, a maior parte dos pacientes apresenta-se com doença avançada no momento do diagnóstico inicial, e terão seu tratamento realizado com intuito paliativo[1,8]. Ainda, uma parte significativa dos pacientes tratados com doença no estágio I e a maioria dos pacientes com doença no estágio III terão recidiva de sua doença e necessitarão de tratamento paliativo.

Tradicionalmente, a recomendação de diretrizes internacionais para o tratamento de pacientes com doença no estágio IV e com adequado performance clínico, fora a quimioterapia baseada em platina associada a uma segunda droga. A superioridade da quimioterapia paliativa baseada em cisplatina em relação ao tratamento de suporte clínico foi inicialmente demonstrada de forma consistente em metanálise publicada em 1995[9]. Nesse estudo, os pacientes tratados com quimioterapia tiveram acréscimo de 1,5 meses na sobrevida global e um aumento de 10% na sobrevida em um ano (de 5% para 15%). Posteriormente, foi demonstrado o benefício da adição de uma segunda droga a um regime baseado em platina em relação à monoterapia, com ganho absoluto de 5% na sobrevida em um ano[10]. O mesmo estudo demonstrou que a adição de um terceiro agente quimioterápico agregava toxicidade sem, contudo, agregar benefício clínico.

Diversas combinações de quimioterápicos estão disponíveis. Dentre os regimes baseados em platina, encontram-se a cisplatina ou carboplatina, associados a paclitaxel[11-13], docetaxel[14,15], vinorelbina[14,16-18], gemcitabina[19-23] e pemetrexed[23,24]. Além disso, combinações desses agentes, sem uso de platina, têm demonstrado resultados semelhantes aqueles obtidos com esquemas baseados em

platina. Os principais esquemas estudados foram gemcitabina e docetaxel[25,26], gemcitabina e paclitaxel[19,22,27], gemcitabina e vinorelbina[28-31], e paclitaxel e vinorelbina[32]. Não há diferença em termos de eficácia entre os regimes, diferindo os mesmos apenas no que diz respeito ao perfil de efeitos adversos[12,33,34]. A duração de tratamento é geralmente de quatro ciclos, podendo ser estendida a seis ciclos em alguns pacientes selecionados[35].

Visando tentar melhorar os ainda pobres resultados da quimioterapia citotóxica, avaliou-se à adição de anticorpos monoclonais, como bevacizumab e cetuximab, ao tratamento convencional. Ensaio clínico incluindo cerca de 900 pacientes, randomizados para receber carboplatina/paclitaxel por até seis ciclos ou o mesmo esquema mais bevacizumab, sendo que este poderia ser mantido até progressão de doença, buscou avaliar o papel desse agente antiangiogênico³⁶. Foram excluídos do estudo pacientes com carcinoma epidermóide, pacientes com metástases encefálicas, com hemoptise e aqueles em uso de anticoagulação. O estudo demonstrou ganho significativo de sobrevida global no grupo que recebeu bevacizumab (12,3 contra 10,3 meses), além de melhores taxas de sobrevida em um ano (51% contra 44%) e dois anos (23% contra 15%) e maior sobrevida livre de progressão (6,2 contra 4,5 meses). Outro estudo avaliando o acréscimo desse agente à quimioterapia randomizou cerca de 1000 pacientes para receber cisplatina + gemcitabina com placebo ou bevacizumab em duas doses diferentes (7,5 mg/Kg e 15 mg/Kg)[37]. A sobrevida livre de progressão, desfecho primário do estudo, foi estatisticamente superior com o uso de bevacizumab em ambas as doses em relação ao placebo (6,7, 6,5 e 6,1 meses, respectivamente), mas de relevância clínica muito discutível. Não houve diferença em relação à sobrevida geral entre os grupos[38].

O uso do cetuximab foi avaliado em ensaio clínico que incluiu cerca de 1100 pacientes, randomizados para receber cisplatina + vinorelbina por até 6 ciclos, com ou sem cetuximab, que poderia ser mantido até a progressão de doença[39]. A sobrevida global, desfecho principal do estudo, foi discretamente maior com o uso do cetuximab (11,3 contra 10,1 meses; $p=0,044$), sem haver, contudo, diferença na sobrevida livre de progressão (4,8 meses em ambos os grupos). Outro estudo avaliando a adição de cetuximab a esquema quimioterápico contendo carboplatina e um taxano foi negativo em termos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global[40].

Após a progressão de doença, uma segunda linha de tratamento tem sido oferecida para aqueles pacientes em condições clínicas adequadas. Os agentes citotóxicos com benefício documentado em termos de sobrevida são o docetaxel[41-47] e o pemetrexed[48-50], tendo o último um melhor perfil de efeitos adversos.

Outras drogas com benefício documentado no tratamento de segunda linha de pacientes com câncer de pulmão são os inibidores tirosina quinase com ação no EGFR, erlotinib[51] e gefitinib[52,53]. A eficácia clínica do erlotinib foi avaliada em ensaio clínico envolvendo cerca de 700 pacientes expostos previamente a uma ou duas linhas de tratamento. Os pacientes foram randomizados de forma 2:1 para receber erlotinib ou placebo. A sobrevida geral, desfecho primário do estudo, foi significativamente maior com o uso do erlotinib (6,7 contra 4,7 meses; $p<0,001$)54. Análises de subgrupo identificaram como preditores clínicos de resposta ao erlotinib a histologia adenocarcinoma, sexo feminino, etnia asiática e ausência de tabagismo. Análise do mesmo estudo demonstrou benefício do erlotinib no controle dos sintomas e em termos de qualidade de vida em comparação com o placebo. O uso de

gefitinib teve inicialmente um resultado negativo quando comparado à placebo[121], mas posteriormente demonstrou-se equivalente ao docetaxel na segunda linha[122].

Levando-se em conta que uma parcela significativa dos pacientes deterioraram clinicamente no momento que progridem a doença após a primeira linha, acabando por não ser candidato a receber uma segunda linha e, conseqüentemente, o seu benefício em termos de sobrevida, foi testada a estratégia da antecipação do tratamento, como uma forma de “manutenção” após o término da primeira linha.

Ensaio clínico comparou a manutenção com pemetrexed contra placebo em pacientes que concluíram a primeira linha sem demonstrar progressão de doença após quatro ciclos de quimioterapia baseada em platina[55]. O tratamento de manutenção era iniciado em até seis semanas após o quarto ciclo da primeira linha e mantido até progressão da doença ou toxicidade limitante. Houve ganho significativo de sobrevida livre de progressão (4,2 meses contra 2,6 meses; HR 0,50, IC95% 0,42-0,61) e sobrevida global (13,4 meses contra 10,6 meses; HR 0,79; IC95% 0,65-0,95) com o uso de pemetrexed em relação ao placebo. Ressalta-se que mais de 30% do grupo placebo não foi exposto à quimioterapia de segunda linha, principalmente por perda de performance, o que poderia explicar em parte o ganho de sobrevida obtido. Estudo anterior avaliou de forma randomizada o uso de docetaxel imediatamente ou após progressão de doença em pacientes após a primeira linha com gemcitabina/cisplatina[56]. Houve benefício em termos de sobrevida livre de progressão, mas não em sobrevida global. Nesse caso, a quase totalidade dos pacientes randomizados para o tratamento no momento da progressão de fato o recebeu, justificando a ausência de diferença em sobrevida global.

No estudo SATURN[57], cerca de 900 pacientes que concluíram a primeira

linha sem progressão de doença foram randomizados para manutenção com erlotinib ou placebo, até progressão de doença. A sobrevida livre de progressão, desfecho primário do estudo, foi ligeiramente maior no grupo que recebeu a intervenção (12,3 semanas contra 11,1 semanas; HR 0,71, IC95% 0,62-0,82), bem como a sobrevida global (12,0 meses contra 11,0 meses; HR 0,81, IC95% 0,70-0,95). No estudo ATLAS, cujos dados preliminares foram apresentados na ASCO 2009, pacientes foram randomizados para manutenção com bevacizumab e erlotinib ou bevacizumab e placebo. A sobrevida livre de progressão foi superior com a manutenção combinada (4,8 meses contra 3,8 meses; HR 0,72, IC95% 0,59-0,88) e o estudo foi interrompido precocemente por benefício.

Ao contrário da abordagem tradicional, que incluía pacientes com NSCLC dentro de um mesmo grupo, estudos recentes têm procurado explorar a heterogeneidade desse grupo de doenças em termos de histologia e marcadores moleculares, a fim de desenvolver uma estratégia terapêutica mais racional e aperfeiçoar seus resultados.

Em análise de subgrupo definida à priori de estudo comparando cisplatina/gemcitabina contra cisplatina/pemetrexed em primeira linha, houve diferença significativa de sobrevida favorecendo cisplatina/pemetrexed no subgrupo de pacientes com adenocarcinomas (12,6 contra 10,9 meses), ao passo que nos pacientes com carcinoma epidermóide, houve vantagem com o uso de cisplatina/gemcitabina (10,8 contra 9,4 meses)[24]. Nova evidência de que o pemetrexed foi menos ativo em pacientes com histologia epidermóide veio através do estudo que o avaliou em manutenção, citado anteriormente, quando o benefício em sobrevida foi limitado às histologias não epidermóides. Uma das potenciais

explicações para esses achados é a maior atividade da enzima timidilato sintetase (TS), um marcador de resistência à droga[58], nos carcinomas epidermóides. Com isso, a TS surge como um potencial biomarcador para o uso de pemetrexed, sobretudo nas histologias epidermóides.

Buscando entender melhor os fatores preditivos para resposta com o uso de inibidores de tirosina quinase, estudos de correlação clínica com mecanismos moleculares demonstraram que a presença de mutações ativadoras no domínio tirosina quinase do EGFR (deleções no exon 19 e a mutação pontual L858R no exon 21) associam-se com aumento da resposta ao erlotinib e gefitinib[59-62]. Em um dos estudos, pacientes tratados com gefitinib e que apresentavam mutações ativadoras em EGFR tiveram sobrevida global muito superior (25,1 contra 14,0 meses) do que pacientes tratados sem a presença de mutações[62]. Tais alterações genéticas explicam em parte os preditores clínicos de resposta a essas drogas, uma vez que as mutações são mais comuns em asiáticos, mulheres, nos adenocarcinomas e em não-fumantes[63].

Por outro lado, a ocorrência de mutações no gene do k-ras está associada com resistência primária do tumor à ação dos inibidores tirosina quinase com ação em EGFR[64-66]. Em análise de subgrupo do estudo que comparou erlotinib com placebo no tratamento de segunda linha⁵⁴, a presença de mutações em k-ras foi associada com piora da sobrevida e ausência de qualquer benefício com o uso de erlotinib. Tal resultado foi corroborado por metanálise buscando avaliar o impacto da presença de mutações no gene k-ras na resposta ao tratamento com drogas anti-EGFR (erlotinib, gefitinib e cetuximab)[65]. O resultado demonstrou que a presença de mutações em k-ras foi capaz de predizer com alta especificidade a ausência de

benefício das drogas anti-EGFR.

Buscando selecionar pacientes com maior chance de resposta aos inibidores de tirosina quinase com ação em EGFR, foi desenvolvido um ensaio clínico randomizado para tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão avançado com gefitinib versus quimioterapia convencional (carboplatina + paclitaxel)[67]. O estudo incluiu apenas pacientes asiáticos, com adenocarcinoma e sem história importante de tabagismo. Os resultados demonstraram que na população geral do estudo não houve diferença em termos de sobrevida global entre os grupos, embora o percentual de pacientes livres de progressão em um ano tenha sido significativamente maior no grupo que recebeu gefitinib (24,9% contra 6,7%). Porém, nas análises de subgrupo definidas à priori levando em consideração a presença de mutações ativadoras do EGFR, os resultados foram muito interessantes: naqueles pacientes com presença de mutações em EGFR, houve significativa vantagem com uso de gefitinib em relação à sobrevida livre de progressão (HR 0,48; IC 95% 0,36-0,64; $p < 0,001$), ao passo que os pacientes que não apresentavam mutações tiveram maior ganho de sobrevida livre de progressão com o uso da quimioterapia (HR 0,35; IC 95% 0,25-0,48; $p < 0,001$). Tal resultado demonstra que a pesquisa de mutações no gene do EGFR pode ser um efetivo mecanismo para a escolha do tratamento inicial de pacientes com câncer de pulmão avançado.

Rosel e colaboradores[63] avaliaram a viabilidade da pesquisa de mutações ativadoras no gene do EGFR na prática clínica de 129 instituições espanholas, incluindo dados de cerca de 2000 pacientes de abril de 2005 a novembro de 2008. Foram identificadas mutações em 16,6% dos pacientes. A sobrevida livre de progressão e a sobrevida global nos 217 pacientes tratados com erlotinib foram,

respectivamente, 14 meses e 27 meses. O resultado demonstrou que a pesquisa de mutações é viável na prática e pode auxiliar na escolha terapêutica desse grupo de pacientes.

Outro estudo recente incluiu pacientes selecionados pela presença de mutação em EGFR para tratamento de primeira linha de forma randomizada com gefitinib ou carboplatina/paclitaxel[68]. O estudo foi interrompido precocemente em vista da expressiva diferença na sobrevida livre de progressão favorecendo o gefitinib (10,8 meses contra 5,5 meses; HR 0,36; IC95% 0,25-0,51). A taxa de resposta foi também marcadamente superior no grupo que recebeu gefitinib (73,7% contra 30,7%). A sobrevida global não diferiu entre os grupos. Entretanto, vale ressaltar que mais de 90% dos pacientes inicialmente randomizados para quimioterapia receberam gefitinib no momento da progressão da doença, a maioria com boa resposta. Estudo com desenho similar, utilizando cisplatina/docetaxel como quimioterapia e gefitinib como inibidor TK, demonstrou resultados semelhantes[69].

O custo do tratamento de pacientes com câncer de pulmão tem representado um impacto econômico bastante significativo para a sociedade em diversos países. Dados do Canadá demonstram que o custo relacionado ao cuidado de paciente com câncer de pulmão superou os oito bilhões de dólares canadenses em 1998[70]. Nos EUA, o custo do tratamento de pacientes com câncer de pulmão aumentou em cerca de cinco vezes no período de 1992 a 2002[71], e tende a ser ainda maior nos últimos anos diante da incorporação das novas drogas à prática clínica[72].

Diante dos custos crescentes, torna-se essencial a realização de análises de custo-efetividade para avaliar a incorporação das novas tecnologias aos sistemas de saúde. Análises desse tipo em câncer de pulmão já são descritas desde a década de 90

no Canadá e Europa[73-75], inicialmente demonstrando benefícios marginais de custo-efetividade em relação ao tratamento de suporte. Com o desenvolvimento de regimes quimioterápicos mais eficazes e com menor índice de efeitos adversos, a relação de custo-utilidade passou a ser mais claramente favorável a partir do início da década passada[76-78]. Nos últimos anos, os estudos, ainda escassos na área, têm se dedicado a avaliar a custo-utilidade da incorporação dos anticorpos monoclonais e dos inibidores tirosina quinase no tratamento dos pacientes com câncer de pulmão avançado.

Não existem dados nacionais disponíveis acerca da avaliação de custo-efetividade do tratamento do câncer de pulmão avançado, tanto sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde como do sistema de medicina complementar. Uma vez que os custos relacionados ao tratamento e ao cuidado do paciente com câncer de pulmão em nosso país difere substancialmente daqueles dos países da América do Norte e Europa, não é possível extrapolar diretamente os resultados de análises econômicas realizadas nesses locais. Diante disso, a necessidade de estudos locais é iminente, dada a importância epidemiológica e o impacto econômico gerado em nossa sociedade.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral: Avaliar a custo-efetividade de diferentes estratégias de tratamento oncológico do câncer de pulmão não de pequenas células avançado.

2.2. Objetivos específicos:

2.2.1. Avaliar a custo-efetividade das diferentes combinações de quimioterapia citotóxica baseada em platina

2.2.2. Avaliar a incorporação de agentes biológicos (bevacizumab e cetuximab) à quimioterapia citotóxica tradicional

2.2.3. Avaliar a custo-efetividade do tratamento de manutenção após a primeira linha de tratamento

2.2.4. Avaliar a custo-efetividade da utilização da pesquisa de mutações ativadores em EGFR para seleção de tratamento em pacientes com adenocarcinomas

3. Métodos

3.1. População em estudo: Pacientes com câncer de pulmão não de pequenas células localmente avançado ou metastático e performance clínico adequado para tratamento oncológico (ECOG 0-2).

3.2. Delineamento: Estudo de custo-utilidade com utilização de dados secundários para eficácia, utilidade e dados locais para custos, Será desenvolvido um modelo de Markov para simular a história natural da doença e incorporados dados locais.

3.3. Variáveis a serem estudadas: Serão avaliadas diferentes estratégias de tratamento do câncer de pulmão não de pequenas células avançado, sendo elas:

3.3.1. Diferentes opções de combinações de quimioterapia citotóxica baseada em platina no tratamento de primeira linha (paclitaxel + carboplatina, docetaxel + cisplatina, vinorelbina + cisplatina, gemcitabina + cisplatina e pemetrexed + cisplatina).

3.3.2. Adição de bevacizumab ou cetuximab à quimioterapia citotóxica de primeira linha;

3.3.3. Utilização de manutenção com pemetrexed ou erlotinib após a primeira linha

de tratamento;

3.3.4. Utilização de pesquisa de mutações ativadoras em EGFR para escolha terapêutica de pacientes com adenocarcinomas.

3.4. Fontes de dados:

3.4.1. Frequência dos diferentes subtipos histológicos de câncer de pulmão: serão buscados dados no DATASUS, dados provenientes da série de pacientes em atendimento no serviço de Oncologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e, finalmente, em dados da literatura.

3.4.2. Frequência de mutações ativadoras em EGFR: serão utilizados dados da literatura e buscados dados nacionais em outros centros de referência para tratamento de pacientes com câncer de pulmão e em laboratórios privados que realizam o teste.

3.4.3. Efetividade do tratamento: serão utilizados dados provenientes de ensaios clínicos randomizados e metanálises disponíveis na literatura.

3.4.4. Complicações da doença / tratamento: serão utilizados dados provenientes dos ensaios clínicos randomizados e metanálises disponíveis. Serão utilizados ainda dados da série histórica de pacientes tratados no serviço de Oncologia do HCPA.

3.4.5. Medidas de QALY: serão utilizados dados da literatura complementados sempre que possível com dados nacionais e locais.

3.4.6. Custos: os custos relacionados ao tratamento, acompanhamento, complicações, hospitalizações, tratamento de suporte, etc. serão obtidos através de bases de dados locais.

3.5. Desfechos: Os principais desfechos a ser avaliados serão o custo por ano de vida ajustado para qualidade (QALY) e custo por ano de vida ganho (LYG).

3.6. Série de pacientes tratados no ambulatório de Oncologia do HCPA: serão

avaliados de forma retrospectiva através de consulta ao prontuário todos os pacientes com câncer de pulmão não de pequenas células que iniciaram tratamento no serviço de Oncologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de 01 de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2009. Com base em uma estimativa realizada previamente, cerca de 40 pacientes com câncer de pulmão não de pequenas células avançado são atendidos por ano no serviço de Oncologia do HCPA. Diante disso, estima-se uma amostra de dados locais de 200 pacientes. Serão avaliados dados demográficos (idade, sexo, morbidades, histologia, estadiamento, local de metástases, performance clínico), tratamentos realizados, complicações relacionadas à doença e tratamento, necessidade de hospitalização (causa, duração), tempo de sobrevida geral, tempo de sobrevida livre de progressão.

4. Análise Estatística

Será criado um modelo de árvore de decisão incorporando as diferentes estratégias terapêuticas estudadas utilizando o software TreeAge Pro. Modelos de Markov serão utilizados para incorporar na análise os diferentes estágios possíveis na história natural de cada paciente, bem como as suas probabilidades de transição entre os mesmos. Serão calculados a utilidade incremental, efetividade incremental (tempo de sobrevida), custo incremental, para posterior análise da custo-utilidade incremental e custo-efetividade incremental. Serão realizadas análises de sensibilidade para as principais variáveis determinantes dos desfechos em estudo, como custo dos quimioterápicos, efetividade do tratamento, qualidade de vida, prevalência de mutações ativadoras em EGFR, entre outros. Será incorporada uma taxa de desconto anual variando de 0-10% para custos e utilidades.

5. Aspectos éticos

O estudo não envolve intervenção tampouco contato direto com pacientes, uma vez que será realizado basicamente com dados secundários obtidos na literatura e através da revisão de prontuário eletrônico da série de pacientes do serviço de Oncologia do HCPA. Será mantido sigilo a respeito dos dados coletados e assinado termo de responsabilidade para uso dos mesmos.

6. Local de execução: Serviço de Oncologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/ IATS, Centro de Pesquisa Clínica, HCPA.

8. Referências Bibliográficas

1. Silvestri GA, Alberg AJ, Ravenel J. The changing epidemiology of lung cancer with a focus on screening. *BMJ* 2009;339:b3053.
2. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:29S-55S.
3. Estimativa 2010 - Incidência de Câncer no Brasil. In. Rio de Janeiro: INCA/Ministério da Saúde; 2009.
4. Vigilância do Câncer e Fatores de Risco. Ministério da Saúde, 2009. (Accessed 19/06/2010, 2010, at <http://www1.inca.gov.br/vigilancia/mortalidade.html>.)
5. Lung and Bronchus Cancer. National Cancer Institute, 2005. (Accessed 2010, at http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf.)

6. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:234S-42S.
7. Molina JR, Adjei AA, Jett JR. Advances in chemotherapy of non-small cell lung cancer. *Chest* 2006;130:1211-9.
8. Spiro SG, Silvestri GA. One hundred years of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:523-9.
9. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;311:899-909.
10. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, Pignon JP. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004;292:470-84.
11. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000;18:623-31.
12. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.
13. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Jr., et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non--small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3210-8.

14. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003;21:3016-24.
15. Belani CP, Pereira JR, von Pawel J, et al. Effect of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer on patients' quality of life. A randomized controlled trial. *Lung Cancer* 2006;53:231-9.
16. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994;12:360-7.
17. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:2459-65.
18. Helbekkmo N, Sundstrom SH, Aasebo U, et al. Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity. *Br J Cancer* 2007;97:283-9.
19. Treat JA, Gonin R, Socinski MA, et al. A randomized, phase III multicenter trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*;21:540-7.
20. Crino L, Scagliotti GV, Ricci S, et al. Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol*

1999;17:3522-30.

21. Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K, et al. Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:8380-8.
22. Kosmidis PA, Kalofonos HP, Christodoulou C, et al. Paclitaxel and gemcitabine versus carboplatin and gemcitabine in patients with advanced non-small-cell lung cancer. A phase III study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 2008;19:115-22.
23. Gronberg BH, Bremnes RM, Flotten O, et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3217-24.
24. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-51.
25. Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, et al. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001;357:1478-84.
26. Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol* 2005;16:602-10.
27. Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaidis C, et al. Paclitaxel plus carboplatin

versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3578-85.

28. Alberola V, Camps C, Provencio M, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus a cisplatin-based triplet versus nonplatinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3207-13.

29. Gridelli C, Gallo C, Shepherd FA, et al. Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3025-34.

30. Laack E, Dickgreber N, Muller T, et al. Randomized phase III study of gemcitabine and vinorelbine versus gemcitabine, vinorelbine, and cisplatin in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: from the German and Swiss Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:2348-56.

31. Tan EH, Szczesna A, Krzakowski M, et al. Randomized study of vinorelbine-gemcitabine versus vinorelbine-carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005;49:233-40.

32. Stathopoulos GP, Veslemes M, Georgatou N, et al. Front-line paclitaxel-vinorelbine versus paclitaxel-carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2004;15:1048-55.

33. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4285-91.

34. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18:317-23.
35. Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2009;27:3277-83.
36. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.
37. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol* 2009;27:1227-34.
38. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol*.
39. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525-31.
40. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, et al. Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. *J Clin Oncol* 2010;28:911-7.
41. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer

previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095-103.

42. Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 2004;43:183-94.

43. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2354-62.

44. Camps C, Massuti B, Jimenez A, et al. Randomized phase III study of 3-weekly versus weekly docetaxel in pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group trial. *Ann Oncol* 2006;17:467-72.

45. Di Maio M, Perrone F, Chiodini P, et al. Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1377-82.

46. Gridelli C, Gallo C, Di Maio M, et al. A randomised clinical trial of two docetaxel regimens (weekly vs 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The DISTAL 01 study. *Br J Cancer* 2004;91:1996-2004.

47. Schuette W, Nagel S, Blankenburg T, et al. Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel. *J Clin Oncol* 2005;23:8389-95.

48. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-97.
49. Pujol JL, Paul S, Chouaki N, et al. Survival without common toxicity criteria grade 3/4 toxicity for pemetrexed compared with docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a risk-benefit analysis. *J Thorac Oncol* 2007;2:397-401.
50. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist* 2009;14:253-63.
51. Bezzak A, Tu D, Seymour L, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2006;24:3831-7.
52. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366:1527-37.
53. Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:1809-18.
54. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
55. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung

cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374:1432-40.

56. Fidas PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:591-8.

57. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010;11:521-9.

58. Ozasa H, Oguri T, Uemura T, et al. Significance of thymidylate synthase for resistance to pemetrexed in lung cancer. *Cancer Sci* 2010;101:161-6.

59. Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, et al. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:643-55.

60. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-39.

61. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-500.

62. Tokumo M, Toyooka S, Kiura K, et al. The relationship between epidermal growth factor receptor mutations and clinicopathologic features in non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res* 2005;11:1167-73.

63. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009;361:958-67.

64. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in

patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 2005;23:5900-9.

65. Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaloupiti D, et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2008;9:962-72.

66. Massarelli E, Varella-Garcia M, Tang X, et al. KRAS mutation is an important predictor of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:2890-6.

67. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.

68. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380-8.

69. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121-8.

70. Demeter SJ, Jacobs P, Chmielowiec C, et al. The cost of lung cancer in Alberta. *Can Respir J* 2007;14:81-6.

71. Yabroff KR, Warren JL, Brown ML. Costs of cancer care in the USA: a descriptive review. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:643-56.

72. Bradbury PA, Tu D, Seymour L, et al. Economic analysis: randomized placebo-controlled clinical trial of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer. *J*

Natl Cancer Inst 2010;102:298-306.

73. Earle CC, Evans WK. A comparison of the costs of paclitaxel and best supportive care in stage IV non-small-cell lung cancer. *Cancer Prev Control* 1997;1:282-8.

74. Kennedy W, Reinharz D, Tessier G, et al. Cost utility of chemotherapy and best supportive care in non-small cell lung cancer. *Pharmacoeconomics* 1995;8:316-23.

75. Palmer AJ, Brandt A. The cost-effectiveness of four cisplatin-containing chemotherapy regimens in the treatment of stages III B and IV non-small cell lung cancer: an Italian perspective. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996;51:279-88.

76. Clegg A, Scott DA, Hewitson P, Sidhu M, Waugh N. Clinical and cost effectiveness of paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, and vinorelbine in non-small cell lung cancer: a systematic review. *Thorax* 2002;57:20-8.

77. Dooms CA, Lievens YN, Vansteenkiste JF. Cost-utility analysis of chemotherapy in symptomatic advanced nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 2006;27:895-901.

78. Dranitsaris G, Cottrell W, Evans WK. Cost-effectiveness of chemotherapy for nonsmall-cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2002;14:375-83.

Anexo b. Aprovação pelo Comitê da Ética e Pesquisa



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

COMISSÃO CIENTÍFICA E COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

A Comissão Científica e o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP/HCPA), que é reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisaram o projeto:

Projeto: 110170

Data da Versão do Projeto: 05/04/2011

Pesquisadores:

GUILHERME GEIB

CARISI ANNE POLANCZYK

Título: Avaliação da custo-efetividade da quimioterapia paliativa para o câncer de pulmão não de pequenas células avançado

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos e metodológicos de acordo com as diretrizes e normas nacionais e internacionais de pesquisa clínica, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde.

- Os membros da Comissão Científica e do Comitê de Ética em Pesquisa não participaram do processo de avaliação dos projetos nos quais constam como pesquisadores.
- Toda e qualquer alteração do projeto deverá ser comunicada ao CEP/HCPA.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao CEP/HCPA.

Porto Alegre, 17 de maio de 2011.


Profª Nadine Clausen
Coordenadora GPPG e CEP/HCPA

Anexo c. Tabela: Características basais dos pacientes da coorte estudada

Característica	(n = 101)
Idade, média (desvio padrão)	63,6 (10,3)
Sexo, n (%)	
Feminino	38 (37,6)
Masculino	63 (62,4)
Tabagismo, n (%)	
Nunca	8 (7,9)
Prévio	48 (47,5)
Ativo	39 (38,6)
Desconhecido	6 (5,9)
Tipo histológico, n (%)	
Adenocarcinoma	52 (51,5)
Carcinoma epidermóide	24 (23,8)
Carcinoma não-pequenas células não especificado	14 (13,9)
Carcinoma de grandes células	4 (4,0)
Outros	7 (7,0)
Cirurgia prévia, n (%)	
Lobectomia	8 (7,9)
Pneumectomia	2 (2,0)
Segmentectomia	1 (1,0)
Quimioterapia adjuvante prévia, n (%)	3 (3,0)
Radioterapia prévia, n (%)	7 (6,9)
Número de sítios de metástases, n (%)	
Um	67 (66,3)
Dois	26 (25,7)
Três ou mais	8 (7,9)
Locais das metástases, n (%)	
Pulmonares	45 (44,6)
Ósseas	26 (25,7)
Adrenais	25 (24,8)
Pleurais	24 (23,8)
Hepáticas	9 (8,9)
Encefálicas	7 (6,9)

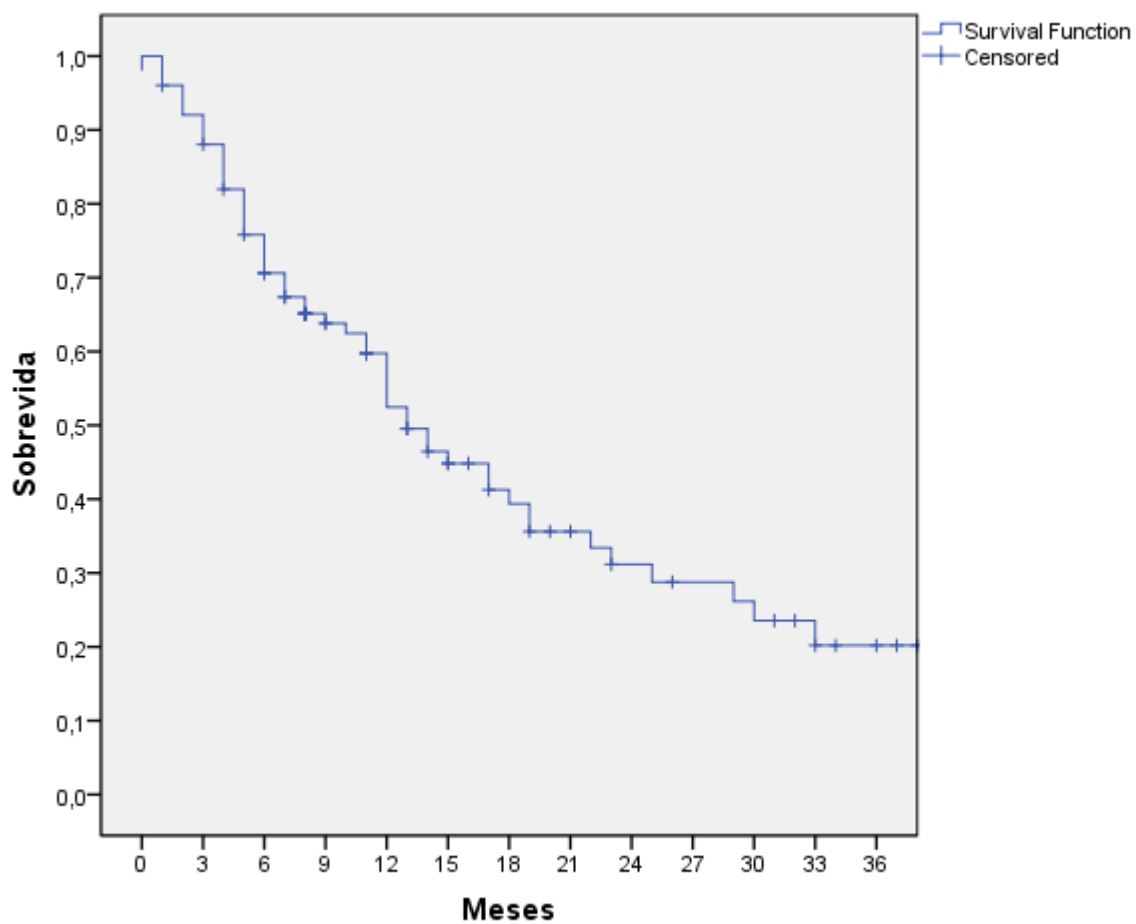
Performance (ECOG), n (%)

0-1	70 (69,3)
2	26 (25,7)
3	5 (5,0)

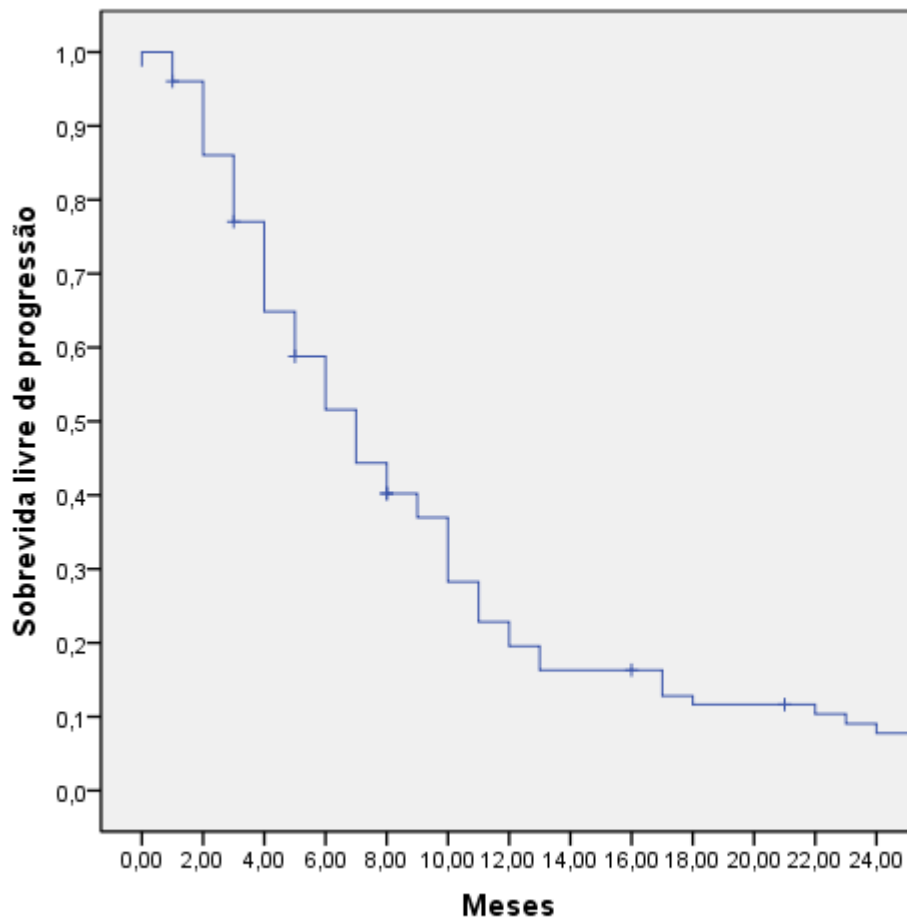
Anexo d. Tabela: Descrição dos tratamentos realizados na coorte estudada

Tratamentos realizados	
Quimioterapia paliativa de primeira linha, n (%)	
Carboplatina/paclitaxel	83 (82,0)
Cisplatina/etoposide	7 (6,9)
Cisplatina/gemcitabina	2 (2,0)
Outros	9 (8,9)
Número de ciclos realizados, mediana (mín;máx)	4 (1;6)
Quimioterapia paliativa de segunda linha, n (%)	
Docetaxel	20 (23,8)
Erlotinib	4 (4,0)
Outros	6 (6,0)
Número de ciclos realizados, mediana (mín;máx)	3,5 (1;13)
Quimioterapia paliativa de terceira linha, n (%)	8 (8,0)
Radioterapia paliativa, n (%)	41 (40,6)
Pleurodese, n (%)	9 (8,9)

Anexo e. Curva de sobrevida geral da coorte estudada



Anexo f. Curva de sobrevida livre de progressão de pacientes em primeira linha de tratamento na coorte estudada



Anexo g. Curva de sobrevida livre de progressão de pacientes em segunda linha de tratamento na coorte estudada

