



Diferentes modelos para avaliar a relação custo-efetividade de inibidores de tirosina quinase do EGFR no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células metastático no contexto do Sistema Único de Saúde

Pedro Aguiar Jr¹ , Felipe Roitberg² , Gilberto Lopes Jr³ ,
Auro del Giglio⁴ 

1. Faculdade de Medicina do ABC, Santo André (SP) Brasil.
2. Instituto do Câncer de São Paulo Octavio Frias de Oliveira, São Paulo (SP) Brasil.
3. Sylvester Comprehensive Cancer Center, University of Miami, Miami, FL, USA.
4. Centro de Estudos e Pesquisa de Hematologia e Oncologia, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André (SP) Brasil.

Recebido: 6 setembro 2017.

Aprovado: 6 novembro 2019.

Trabalho realizado no Centro de Estudos e Pesquisa de Hematologia e Oncologia, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, Brasil.

RESUMO

Objetivo: O câncer de pulmão é um importante problema de saúde pela sua alta incidência e mortalidade. O tratamento da doença metastática melhorou após o conhecimento de vias moleculares tumorais. Contudo, a terapia-alvo está indisponível para muitos pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS). Nosso objetivo foi avaliar a relação custo-efetividade de erlotinibe, gefitinibe e afatinibe vs. quimioterapia no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células no contexto do SUS. **Métodos:** Foram desenvolvidos modelos analíticos distintos baseados em dados da literatura. Os desfechos foram apresentados em *quality-adjusted life years* (QALY, anos de vida ajustados pela qualidade) e *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER, relação custo-efetividade incremental). Todos os custos relacionados ao tratamento e terapias de suporte foram incluídos nos modelos. **Resultados:** No primeiro modelo, dados de estudos retrospectivos apontaram 2,01 anos de vida salvos e uma média de ganho de QALY de 1,169. O ICER variou entre R\$ 48.451,29 (gefitinibe) e R\$ 85.559,22 (erlotinibe). No segundo modelo, dados de uma meta-análise evidenciaram -0,01 ano de vida salvos e uma média de ganho de QALY de 0,178. O ICER foi de R\$ 27.028,30 (gefitinibe) a R\$ 75.203,26 (erlotinibe). **Conclusões:** Não existe um modelo analítico ideal para o SUS. Contudo, diferentes cenários disponíveis na literatura mostram que a terapia-alvo com o uso dessas drogas é custo-efetiva. A adoção de descontos nos preços dos medicamentos melhorará a relação custo-efetividade do tratamento.

Descritores: Política pública; Terapia de alvo molecular; Farmacoeconomia; Brasil.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é a neoplasia mais comum em todo o mundo, com mais de 1,8 milhão de novos casos diagnosticados em 2012.⁽¹⁾ No Brasil, apesar de os dados serem potencialmente subestimados, foram estimados 28.220 novos casos e mais de 22.000 óbitos em decorrência do câncer de pulmão para o ano de 2017.⁽²⁾

A maioria dos casos de câncer de pulmão (70%) é detectada já em fase avançada, quando o prognóstico é reservado e a sobrevida em 5 anos é próxima de 4%.⁽³⁾ O tratamento padrão da doença avançada na maior parte dos serviços do Sistema Único de Saúde (SUS) ainda é a quimioterapia baseada em platina, que não supera 12 meses na mediana de sobrevida global.^(4,5)

No início do século XXI, o conhecimento de vias moleculares levou ao desenvolvimento de terapias específicas e uma melhora nos desfechos. O EGFR é o mais estudado no câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC). O EGFR é um receptor transmembrana que conduz sinais para a proliferação celular, angiogênese e

imortalidade celular.⁽⁶⁾ O tratamento com *tyrosine kinase inhibitors* (TKIs, inibidores de tirosina quinase) dirigidos à via do EGFR levou a uma taxa de resposta tumoral superior a 50% e a um aumento de quase 100% na mediana de sobrevida livre de progressão.⁽⁷⁻⁹⁾

Apesar dos benefícios significativos, a terapia-alvo (EGFR-TKIs) ainda não está amplamente disponível no SUS devido a seu custo elevado quando comparada à quimioterapia. Atualmente, o SUS reembolsa R\$ 1.100,00 a cada mês de tratamento de câncer de pulmão metastático, enquanto o custo médio mensal das terapias EGFR-TKIs de primeira e segunda gerações varia entre R\$ 2.700,00 e R\$ 5.600,00. O gestor de cada serviço do SUS é responsável por identificar soluções para incorporar a terapia-alvo. As principais opções são transmitir para o orçamento do serviço a diferença no custo do tratamento em comparação ao valor reembolsado pelo SUS ou negociar um valor compatível com o reembolso do SUS junto aos fabricantes.

Tendo em vista todos esses dados, nossa hipótese foi de que a terapia-alvo molecular pode ser custo-efetiva

Endereço para correspondência:

Pedro Aguiar Jr. Américas Centro de Oncologia Integrado, Rua Martiniano de Carvalho, 741, CEP 01321-001, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 3016-1000. E-mail: pnajpg@hotmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

para o tratamento do CPNPC no Brasil. Além disso, estratégias que levem a uma redução no custo desses medicamentos podem favorecer ainda mais a relação custo-efetividade comparada à da quimioterapia e facilitar a disponibilização desse tratamento para os pacientes do SUS.

Dados de estudos clínicos randomizados são diferentes do atual contexto do SUS.⁽⁷⁻⁹⁾ A primeira diferença em relação à prática atual do SUS é que, naqueles estudos, todos os pacientes foram testados para a presença da mutação do gene *EGFR* e somente pacientes portadores da mutação foram incluídos.^(7,8) Além disso, todos os estudos apresentaram um índice elevado (ao redor de 70%) de cruzamento entre os braços; ou seja, a maioria dos pacientes recebeu a terapia-alvo molecular de primeira ou de segunda linha e, por isso, não se observou ganho na sobrevida global.⁽⁷⁻⁹⁾ Para permitir uma visão complementar à dos estudos clínicos randomizados,⁽⁷⁻⁹⁾ desenvolvemos modelos distintos baseados em dados de literatura que se aproximem da atual realidade brasileira.

O objetivo primário do presente estudo foi calcular a *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER, relação custo-efetividade incremental) da terapia-alvo (EGFR-TKIs) vs. quimioterapia em diferentes modelos para melhor compreender a relação custo-efetividade dos EGFR-TKIs para o tratamento do CPNPC avançado. Os objetivos secundários foram identificar quais as variáveis que mais influenciam a relação custo-efetividade da terapia-alvo e identificar qual o modelo que mais se assemelha ao ideal para o contexto atual do SUS.

MÉTODOS

Os autores desenvolveram dois modelos de decisão analítica. Cada modelo considerou uma estratégia diferente baseada em distintos dados da literatura. Em todos os modelos foram realizadas análises determinísticas de sensibilidade para confirmar a robustez dos achados.

O estudo considerou a realidade atual do SUS. Foram considerados os custos do teste da mutação do *EGFR* (sequenciamento Sanger do DNA), aquisição de drogas para o tratamento de primeira linha e posteriores, monitoramento, tratamento de eventos adversos e terapias de suporte.

Estrutura dos modelos

Em todos os modelos, os pacientes foram classificados em três estados de saúde mutuamente exclusivos: sobrevida livre de progressão, sobrevida após progressão e morte.

O primeiro modelo considerou dois estudos retrospectivos distintos, ambos realizados com populações orientais.^(10,11) Em um estudo,⁽¹⁰⁾ pacientes com mutação do gene *EGFR* foram tratados com EGFR-TKIs de primeira linha, enquanto o outro estudo não realizou o teste de mutação para *EGFR*, tratando todos os pacientes com quimioterapia convencional.⁽¹¹⁾ Nesse modelo foram comparadas duas estratégias:

testar a mutação do gene *EGFR* em todos os pacientes e tratar pacientes portadores de mutações do gene com EGFR-TKIs de primeira linha e quimioterapia no tratamento de segunda linha; e não realizar o teste e tratar todos os pacientes com quimioterapia em todas as linhas de tratamento.

O segundo modelo considerou os dados de uma meta-análise individual que incluiu os principais estudos clínicos randomizados que compararam quimioterapia vs. EGFR-TKIs no tratamento de primeira linha.⁽¹²⁾ Contudo, a maioria dos pacientes (74%) que foram randomizados para quimioterapia recebeu EGFR-TKIs no tratamento de segunda linha. Assim, nesse modelo, foram comparadas duas estratégias: testar a mutação do gene *EGFR* e tratar pacientes portadores de mutações desse gene com EGFR-TKIs de primeira linha e quimioterapia de segunda linha; e testar a mutação do gene *EGFR* e tratar pacientes portadores de mutações desse gene com quimioterapia de primeira linha e EGFR-TKIs de segunda linha. Os dois modelos estão sumarizados na Figura 1.

Efetividade clínica e qualidade de vida

Os dados de efetividade foram obtidos por meio das áreas sob as curvas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global reportadas em cada estudo utilizado nos diferentes modelos.⁽¹⁰⁻¹²⁾ O seguimento mínimo adotado foi de 5 anos.

Os dados de efetividade do afatinibe foram estimados com base nos resultados de um estudo que comparou afatinibe e gefitinibe demonstrando eficácia semelhante entre ambos com um pequeno benefício em termos de sobrevida livre de progressão para o afatinibe.⁽¹³⁾

O *quality-adjusted life years* (QALY, anos de vida ajustados pela qualidade) para cada estado de saúde foi calculado por meio dos valores de utilidade publicados em literatura ajustados pelos eventos adversos de cada tratamento.^(14,15)

Custos

Os custos de erlotinibe, gefitinibe e afatinibe foram extraídos do preço máximo de venda ao governo, disponível no portal eletrônico da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.⁽¹⁶⁾

O custo da quimioterapia, independentemente do agente utilizado e da linha de tratamento considerada, foi fixado ao valor remunerado pelo SUS para o tratamento do CPNPC avançado (R\$ 1.100,00 ao mês). A duração de cada tratamento medicamentoso oncológico foi atrelada à sobrevida livre de progressão no tratamento de primeira linha e à sobrevida após progressão no tratamento de segunda linha.

Foram considerados os custos do teste da mutação do *EGFR* (sequenciamento Sanger) para todos os pacientes (considerando que para cada teste positivo, três testes negativos também serão pagos). Os custos do tratamento de eventos adversos e terapias de suporte foram calculados a partir de valores disponíveis na literatura específica para o Brasil.^(17,18)

Análises determinísticas de sensibilidade

Os autores realizaram *deterministic sensitivity analyses* (DSA, análises determinísticas de sensibilidade) univariadas em todos os modelos. Foram considerados os IC95% ou variações plausíveis (quando o IC95% não estava disponível). A Tabela 1 sumariza as variáveis consideradas nas DSA.

RESULTADOS

Modelo de estudos retrospectivos

A estratégia de teste de mutação do gene *EGFR* e a terapia-alvo dirigida para os pacientes portadores de mutações no gene promoveu um ganho de 2,01

anos de vida comparada à estratégia de não realizar o teste e tratar todos os pacientes com quimioterapia.

No caso base, o erlotinibe promoveu um aumento de 1,169 QALY a uma média de custo incremental por paciente de R\$ 100.000,67, o que resultou em um ICER de R\$ 85.559,22 e um custo incremental por ano de vida salvo de R\$ 49.730,96. O gefitinibe promoveu um ganho de 1,173 QALY a um custo incremental por paciente de R\$ 56.839,28, resultando em um ICER de R\$ 48.451,29 e um custo incremental por ano de vida salvo de R\$ 28.266,53. O afatinibe promoveu um aumento de 1,165 QALY e aumentou o custo por paciente em R\$ 58.756,87. O ICER foi de R\$ 50.444,25, e o custo incremental por ano de vida salvo foi de R\$

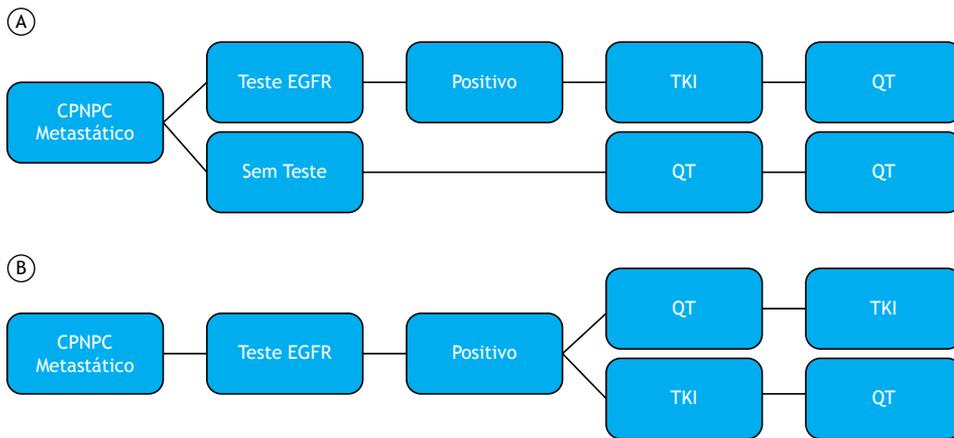


Figura 1. Modelos de decisão analítica. Em A, modelo de estudos retrospectivos. Em B, modelo da meta-análise. CPNPC: câncer de pulmão não pequenas células; TKI: *tyrosine kinase inhibitor* (inibidor de tirosina quinase); e QT: quimioterapia.

Tabela 1. Parâmetros da análise determinística de sensibilidade.

Parâmetro	Valor considerado	Mínimo	Máximo
Geral			
Desconto no custo de TKI	10%	NA	NA
	20%	NA	NA
Gefitinibe a custo fixo	R\$ 1.000	NA	NA
Custos			
Erlotinibe	R\$ 5.581,55	NA	NA
Gefitinibe	R\$ 2.701,94	NA	NA
Afatinibe	R\$ 2.824,43	NA	NA
Monitoramento (por ciclo)	R\$ 448,72	R\$ 358,98	R\$ 538,46
Terapia de Suporte (por mês)	R\$ 1.034,31	R\$ 827,45	R\$ 1.241,17
Desfechos			
Utilidade SLP TKI	0,6393	0,6193	0,6593
Utilidade SLP QT	0,6107	0,5907	0,6307
Utilidade pós-progressão	0,4734	0,4334	0,5134
Sobrevida			
IC da SLPm TKI (retrospectivo)	12,1 meses	10,2 meses	13,5 meses
IC da SGM TKI (retrospectivo)	30,9 meses	28,2 meses	35,7 meses
IC da SLPm QT (retrospectivo)	3,1 meses	2,8 meses	3,9 meses
IC da SGM QT (retrospectivo)	11,9 meses	10,2 meses	13,6 meses
HR da SLP (meta-análise)	0,37	0,32	0,42
HR da SG (meta-análise)	1,01	0,88	1,17

TKI: *tyrosine kinase inhibitor* (inibidor de tirosina quinase); NA: não avaliado; SLP: sobrevida livre de progressão; QT: quimioterapia; IC: intervalo de confiança; SLPm: mediana da sobrevida livre de progressão; SGM: mediana da sobrevida global; HR: *hazard ratio*; e SG: sobrevida global.

29.220,16. A Figura 2 apresenta o resultado da DSA no modelo de estudos retrospectivos.

Modelo da meta-análise

No modelo da meta-análise, a sobrevida global foi praticamente a mesma para as duas estratégias. O braço que recebeu EGFR-TKIs no tratamento de primeira linha teve -0,01 ano de vida salvo comparado ao braço que recebeu quimioterapia no tratamento de primeira linha.

O erlotinibe promoveu um aumento de 0,193 QALY a um custo incremental médio por paciente de R\$ 14.517,13, o que resultou em um ICER de R\$ 75.203,26. O gefitinibe promoveu um ganho de 0,175 QALY a um custo incremental médio por paciente de R\$ 4.741,93, resultando em um ICER de R\$ 27.028,30. O afatinibe promoveu um aumento de 0,167 QALY e aumentou o custo médio por paciente em R\$ 5.239,37. O ICER foi de R\$ 31.352,97. A Figura 3 apresenta o resultado da DSA no modelo da meta-análise.

DSA

O IC95% da sobrevida global foi a variável de maior influência sobre QALY (variando de 0,009 em seu limite inferior a 1,396 em seu limite superior). A variável que mais influenciou os custos foi o IC95% da sobrevida livre de progressão (aumentando o custo incremental

em até 50% em seu limite superior e reduzindo o custo incremental em até 30% em seu limite inferior).

A aplicação de descontos para a aquisição da droga-alvo ou a fixação do custo de EGFR-TKIs em um valor mensal de R\$ 1.000,00 resultou em uma importante melhora na relação custo-efetividade do tratamento.

DISCUSSÃO

O custo do tratamento do câncer é uma preocupação crescente em todo o mundo.⁽¹⁹⁾ Nesse sentido, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica publicou recentemente um quadro para avaliar o valor dos tratamentos do câncer considerando eficácia, eventos adversos e custos.⁽²⁰⁾ Embora iniciativas como essa sejam importantes e práticas, modelos de custo-efetividade clássicos continuam a ser indispensáveis para estimar as implicações econômicas de tratamentos contra o câncer em nível nacional. Contudo, para que sejam considerados antes da tomada de decisões em políticas de saúde, algumas regras metodológicas importantes devem ser seguidas pelos estudos de custo-efetividade. A mais importante é a identificação, avaliação e transparente descrição de todos os custos e benefícios relevantes a ser consideradas no estudo.⁽²¹⁾ Além disso, é importante definir o contexto clínico que foi considerado no estudo de custo-efetividade para se obter os custos e benefícios dos tratamentos e avaliar

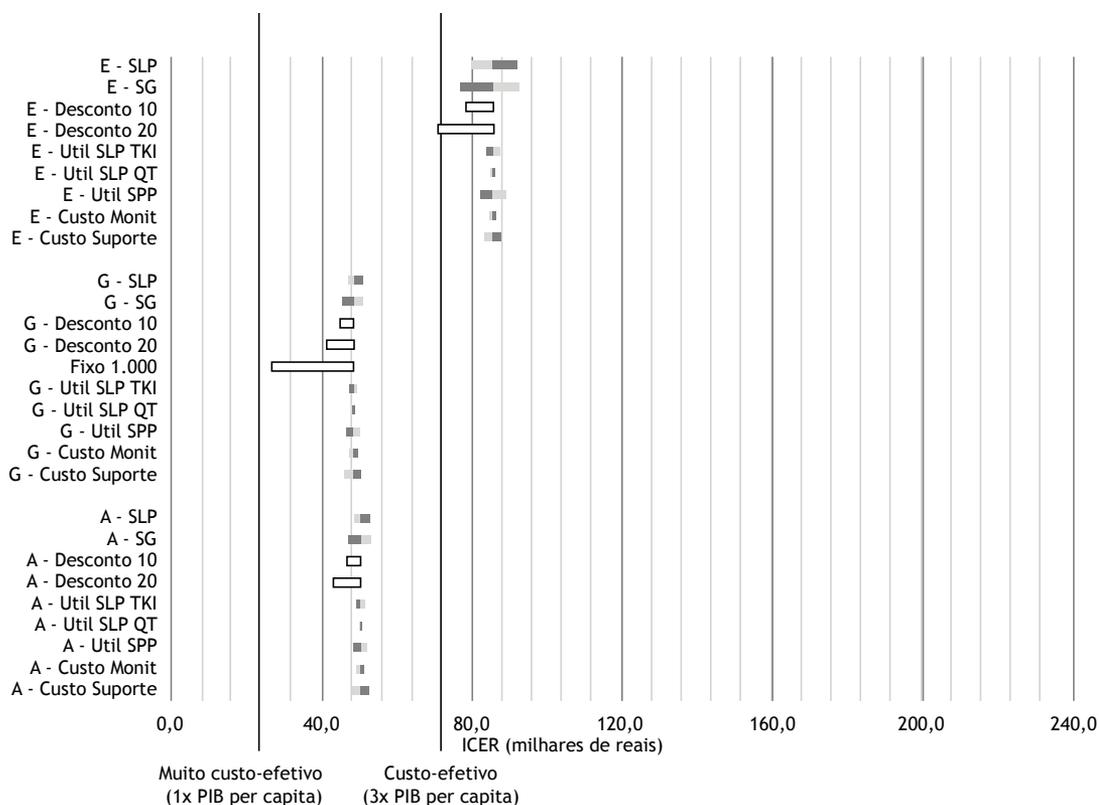


Figura 2. Diagrama de tornado para inibidores de tirosina quinase vs. quimioterapia (estudos retrospectivos). E: erlotinibe; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; Util: utilidade; TKI: *tyrosine kinase inhibitor* (inibidor de tirosina quinase); QT: quimioterapia; SPP: sobrevida pós-progressão; Monit: monitoramento; G: gefitinibe; A: afatinibe; ICER: *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER, relação custo-efetividade incremental); e PIB: produto interno bruto.

se esse contexto é compatível com a realidade do local onde o estudo será implementado.⁽²¹⁾

Os movimentos do mercado, regulamentos governamentais e a legislação tributária influenciam os custos das drogas. As diferenças entre os sistemas mundiais de cuidados de saúde dificultam a tradução dos resultados de um estudo econômico para um contexto diferente do qual foi desenvolvido. Portanto, as avaliações farmacoeconômicas são relativamente específicas do sistema de saúde em que são realizadas.⁽²¹⁾

Nesse sentido, a principal limitação do presente estudo foi a literatura utilizada em cada modelo desenvolvido. O ideal seria realizar um estudo prospectivo randomizado com a população brasileira comparando o uso de EGFR-TKIs para pacientes portadores de mutação no gene *EGFR* vs. quimioterapia para pacientes que não realizassem o teste molecular. Contudo, um estudo com esse desenho não seria autorizado por um comitê de ética em pesquisa, dado que os benefícios da terapia-alvo molecular já estão estabelecidos na literatura.

Em nosso estudo, cada modelo desenvolvido apresenta pontos fortes e fracos. No modelo de estudos retrospectivos, os pontos fortes são os valores de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão compatíveis com a literatura e o desenho que mais se assemelha ao ideal para o contexto do SUS. Entretanto, esse modelo é oriundo de dois

estudos retrospectivos que incluíram duas populações completamente distintas. Dados brasileiros, ainda que retrospectivos, poderiam favorecer uma análise com menos limitações. Em relação ao teste da mutação *EGFR*, consideramos os custos do teste por meio do método Sanger, que apresenta um custo inferior ao *Next-Gen Sequencing*, que é o modelo preferencial na atualidade. Além disso, sabemos da dificuldade de se disponibilizar o teste em todos os serviços do SUS em todo o país. A centralização dos serviços para a realização do teste molecular pode diminuir o custo e aumentar a confiabilidade do resultado, enquanto uma capacitação regionalizada permite uma maior agilidade na obtenção do resultado do teste, porém, a um custo superior e com o desafio para sua implementação em diversos locais.

No modelo da meta-análise, os pontos fortes foram os dados robustos obtidos a partir de múltiplos estudos clínicos randomizados que mostram valores de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão compatíveis com os da literatura. Todavia, esse modelo não se assemelha ao contexto do SUS, uma vez que todos os pacientes foram testados para a mutação do gene *EGFR* e cerca de 70% dos pacientes receberam EGFR-TKIs após a falha da quimioterapia.

Apontadas as limitações de cada modelo, os autores acreditam que a junção de todos os achados apresenta um panorama próximo ao ideal para o contexto do SUS.

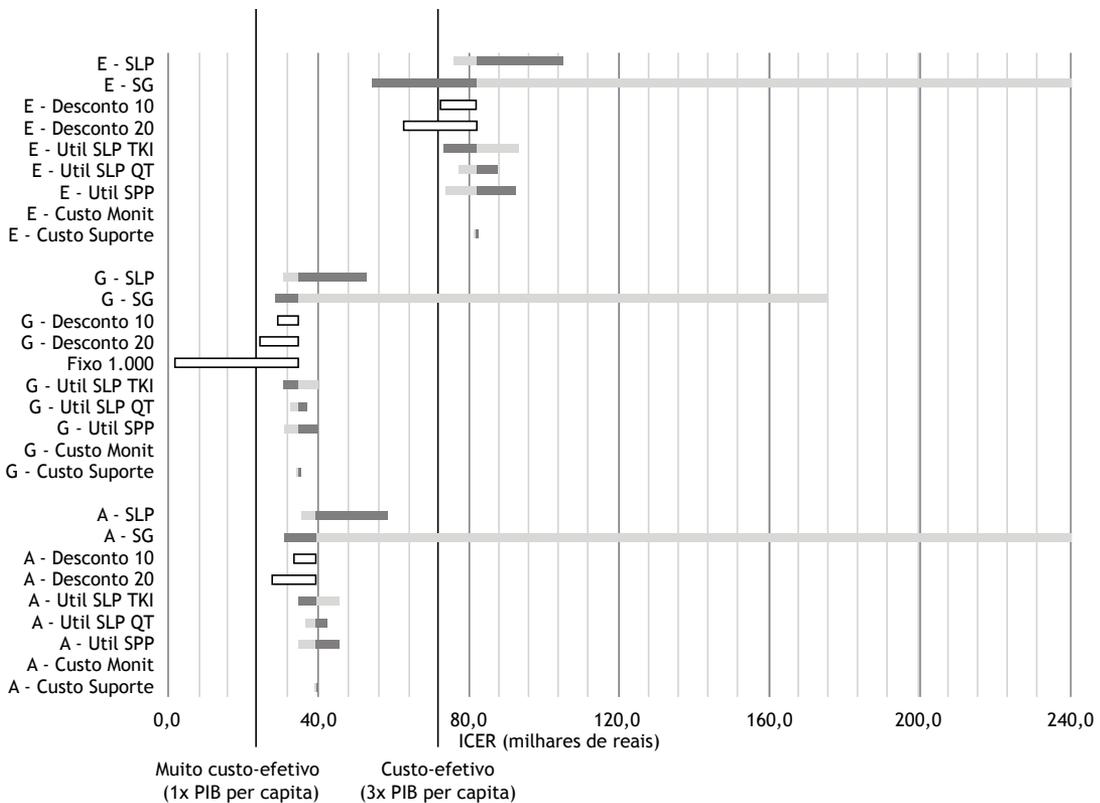


Figura 3. Diagrama de tornado para inibidores de tirosina quinase vs. quimioterapia (meta-análise). E: erlotinibe; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; Util: utilidade; TKI: *tyrosine kinase inhibitor* (inibidor de tirosina quinase); QT: quimioterapia; SPP: sobrevida pós-progressão; Monit: monitoramento; G: gefitinibe; A: afatinibe; ICER: *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER, relação custo-efetividade incremental); e PIB: produto interno bruto.

Outros estudos brasileiros já avaliaram a relação custo-efetividade do uso de EGFR-TKIs para o tratamento do CPNPC avançado. O primeiro deles, desenvolvido pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, discutiu a falta de benefício em termos de sobrevida global e apontou limitações na realização e custeio do teste molecular.⁽²²⁾ Contudo, tal análise apresenta limitações metodológicas severas. Consideraram-se somente dados de estudos clínicos randomizados, o que não representa a realidade atual do SUS já que os tumores dos pacientes não são testados rotineiramente e não existe a possibilidade de se receber EGFR-TKIs após a falha da quimioterapia no SUS.

O estudo de Piha et al.⁽¹⁸⁾ também considerou os dados disponíveis de estudos clínicos randomizados para a avaliação da eficácia, mas os custos foram obtidos por meio da consulta à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, fazendo com que os custos da quimioterapia baseada em platina fossem superiores aos custos do gefitinibe. Assim, o gefitinibe superou a quimioterapia já que apresentava maior eficácia com um custo inferior. Contudo, a remuneração dos serviços de saúde não é feita pelo custo do tratamento no SUS, como nas redes de saúde privadas, mas é fixada em um valor mensal de R\$ 1.100,00, valor esse utilizado em nosso estudo como o custo da quimioterapia. O custo exato das drogas não é conhecido porque cada hospital realiza negociações próprias com os fabricantes de medicamentos de modo que o custo do tratamento fique dentro do valor remunerado pelo SUS.

Posteriormente, Geib⁽¹⁷⁾ realizou outro estudo de custo-efetividade do gefitinibe que comparou a não realização do teste e o tratamento com quimioterapia para todos os pacientes vs. o tratamento com gefitinibe para os pacientes portadores de mutação do gene *EGFR*. Apesar do desenho ideal para o contexto do SUS, o autor extraiu a eficácia da quimioterapia a partir de dados retrospectivos do próprio serviço, enquanto os dados de eficácia do gefitinibe foram extraídos de estudos clínicos randomizados.⁽¹⁷⁾ Além de comparar duas populações completamente distintas, sabe-se que a sobrevida em estudos retrospectivos é muitas vezes superestimada quando comparada a em estudos prospectivos randomizados. Como consequência, não houve um benefício clínico significativo, e o gefitinibe não foi considerado custo-efetivo.

Por fim, consideramos que não existe um modelo ideal para responder a pergunta em questão no SUS, mas, avaliando-se os diferentes cenários, podemos concluir que os EGFR-TKIs são custo-efetivos (64% de probabilidade de serem custo-efetivos considerando-se um investimento incremental por paciente de até três vezes o PIB per capita do Brasil). A aplicação de descontos ou a fixação de um valor abaixo da remuneração atual do SUS pode aumentar a probabilidade de custo-efetividade para até 100%. Uma vez incorporados na prática clínica, outra necessidade é o teste molecular para a indicação do tratamento, e essa demanda reforça a importância de investimentos nos serviços de anatomia patológica do SUS.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA; [cited 2017 Jan 8]. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil; 2015. Available from: <http://inca.gov.br>
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>
4. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, von Pawel J, Cormier Y, Gatzemeier U, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(1):122-130. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.1.122>
5. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, Weiss GR, Spiridonidis CH, Baker LH, 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(7):2459-2465. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.7.2459>
6. DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer Principles and Practice of Oncology). 10th ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer Health; 2014. 2280 p.
7. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massutí 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;13(3):239-246. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X)
8. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexid in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3327-3334. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.2806>
9. 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;361(10):947-957. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810699>
10. Lin JJ, Cardarella S, Lydon CA, Dahlberg SE, Jackman DM, Jänne PA, et al. Five-Year Survival in EGFR-Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol*. 2016;11(4):556-565. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.12.103>
11. Ozkaya S, Findik S, Dirican A, Atici AG. Long-term survival rates of patients with stage IIB and IV non-small cell lung cancer treated with cisplatin plus vinorelbine or gemcitabine. *Exp Ther Med*. 2012;4(6):1035-1038. <https://doi.org/10.3892/etm.2012.714>
12. Lee CK, Davies L, Wu YL, Mitsudomi T, Inoue A, Rosell R, et al. Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy in EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(6):10.1093/jnci/djw279. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw279>
13. Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(5):577-589. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30033-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30033-X)
14. 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. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-84>
15. Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2008;6(3):374-380. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.03.019>
16. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2017 [cited 2017 Jan 8]. Listas de preços de medicamentos. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>
17. Geib G. Avaliação da custo-efetividade do tratamento do

- adenocarcinoma de pulmão avançado direcionado pela avaliação molecular do EGFR [dissertation]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2012.
18. Piha T, Marques M, Paladini L, Teich V. Cost-effectiveness analysis of gefitinib versus chemotherapy protocols in the first line treatment of non small-cell EGFR positive lung cancer [Article in Portuguese]. *J Bras Econ Saude*. 2011;3(3):269-277.
 19. Saltz LB. Perspectives on Cost and Value in Cancer Care. *JAMA Oncol*. 2016;2(1):19-21. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.4191>
 20. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Tyne C, Blayney DW, Blum D, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2563-2577. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6706>
 21. Earle CC, Coyle D, Evans WK. Cost-effectiveness analysis in oncology. *Ann Oncol*. 1998;9(5):475-482. <https://doi.org/10.1023/A:1008292128615>
 22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Brasília: Ministério da Saúde; [updated 2013 Nov; cited 2017 Jan 8]. Gefitinibe para câncer de pulmão de células não pequenas em primeira linha. [Adobe Acrobat document, 41p.]. Available from: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Gefitinibe-final.pdf>