

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

## **Parte II**

### **Análise de Custo Efetividade**

**São Paulo, abril de 2019**

## ÍNDICE DO DOCUMENTO

SUMÁRIO EXECUTIVO .....	3
1. APRESENTAÇÃO E QUESTÃO DE PESQUISA.....	7
2. DESCRIÇÃO DA ESTRUTURA DO MODELO.....	9
3. PARÂMETROS DO MODELO .....	12
3.1. Dados demográficos do modelo .....	12
3.2. Parâmetros de efetividade.....	12
3.3. Parâmetros de utilidade.....	17
3.4. Parâmetros de custos.....	18
4. RESULTADOS .....	26
4.1. Resultados descritivos do modelo .....	26
4.2. Razão de custo efetividade incremental (anos de vidas ajustados para qualidade) ..	27
4.3. Razão de custo-utilidade desconsiderando custos associados à terceira linha de tratamento .....	31
4.4. Razão de custo-efetividade incremental (anos de vida ganhos) .....	32
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	36

## **SUMÁRIO EXECUTIVO**

### **Proposta de cobertura:**

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

### **Descrição da doença:**

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

### **Abordagem terapêutica:**

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

### **Efetividade do afatinibe:**

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

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

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

Não há estudos comparando a efetividade do afatinibe com placebo, tratamento de suporte ou outras quimioterapias como docetaxel ou, com imunoterapia. Em metanálise de comparações indiretas, o afatinibe mostrou aumento na sobrevida global quando comparado a placebo (HR 0,53 [ICr95% 0,39-0,73]), a docetaxel (HR 0,65 [ICr-95% 0,45-0,93]) e ao gefitinibe (HR 0,60; ICr95% 0,42-0,85]), não mostrando diferença em relação ao nivolumabe ou ao ramucirumabe + docetaxel. O afatinibe mostrou-se inferior para o desfecho sobrevida livre de progressão quando comparado ao nivolumabe (HR 2,15 [ICr95% 1,35-3,44]) e ao ramucirumabe + docetaxel (HR 1,75 [ICr95% 1,12-2,73]). Em relação a taxa de eventos adversos, o afatinibe apresentou maior taxa de diarreia e de manifestações cutâneas (grau 3 ou superior) quando comparado às demais terapias. Em relação a neutropenia ou neutropenia febril, a incidência de eventos foi inferior ao docetaxel e ao ramucirumabe + docetaxel, sendo semelhante às demais terapias.

#### **Avaliação econômica:**

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

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

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

custo absoluto foram o ramucirumabe + docetaxel e o nivolumabe, com custo de R\$ 281.118 e de R\$ 399.538 respectivamente.

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

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

### **Considerações gerais:**

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

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

O afatinibe mostrou-se custo-efetivo frente às demais alternativas terapêuticas avaliadas, tomando por base um limiar de disposição a pagar de 1x o PIB per capita nacional. A imunoterapia, apesar de ser potencialmente mais efetiva, não é uma alternativa custo-efetiva devido aos seus altos custos, resultando em RCEI superiores a R\$ 1 milhão por AVG ou AVAQ.

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

## 1. APRESENTAÇÃO E QUESTÃO DE PESQUISA

Nessa seção apresentamos a avaliação econômica realizada para a cobertura da tecnologia proposta, tendo sido seguidas as orientações da Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.[1]

A questão à qual a avaliação econômica se propõe a responder é a seguinte: “Qual é a custo-efetividade do afatinibe, comparado às demais alternativas terapêuticas disponíveis, no tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) escamoso avançado previamente tratado com regime de platina, sob a perspectiva da saúde suplementar brasileira?”. A questão de pesquisa está detalhada na tabela 1.

Tabela 1: Questão de pesquisa da avaliação econômica

<b>População</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Pacientes com CPNPC, do tipo histológico escamoso, localmente avançado ou metastático (estágios IIIB e IV), com progressão após primeira linha de tratamento com quimioterapia sistêmica à base de platina</li></ul>
<b>Intervenção</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Afatinibe</li></ul>
<b>Comparadores</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Docetaxel</li><li>▪ Erlotinibe</li><li>▪ Gefitinibe</li><li>▪ Imunoterapia (nivolumabe)</li><li>▪ Docetaxel+ramucirumabe</li><li>▪ Tratamento de suporte</li></ul>
<b>Desfechos principais</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Anos de vida ajustados para qualidade de vida (AVAQ)</li><li>▪ Anos de vida ganhos (AVG)</li><li>▪ Custos totais e incrementais</li><li>▪ Razão de custo-utilidade incremental (RCUI): R\$/AVAQ</li><li>▪ Razão de custo-efetividade incremental (RCEI): R\$/AVG</li></ul>
<b>Cenário</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Saúde suplementar brasileira</li></ul>

Em relação à imunoterapia, estão disponíveis em nosso mercado o pembrolizumabe, atezolizumabe e nivolumabe. Não há evidência de diferença da efetividade na segunda linha do tratamento entre esses três agentes, compartilhando os três do mesmo nível de indicação no contexto da presente avaliação pelas principais diretrizes internacionais. Para o presente modelo optou-se por usar o nivolumabe como comparador devido aos seguintes fatores:

- Primeiro representante da classe disponível para essa indicação;
- Disponibilidade de medidas de efeito através da metanálise de comparações indiretas previamente apresentadas na parte I da proposta de inclusão do produto;
- Ser o representante de menor custo de tratamento entre as três alternativas disponíveis no Brasil. O custo mensal aproximado do nivolumabe é de R\$ 38.000, enquanto o pembrolizumabe possui custo de R\$ 42.000 e o atezolizumabe de R\$ 53.000 (apenas medicamento, CMED PF 18%, para paciente com 70kgs).

Assim, a utilização do nivolumabe na comparação consiste em uma escolha conservadora, pois compara o afatinibe com a imunoterapia de menor custo, assumindo efetividade semelhante em relação aos demais agentes.

Importante salientar que a imunoterapia é uma opção na segunda linha terapêutica caso não tenha sido utilizada no tratamento de primeira linha; sua associação à platina no tratamento do CPNPC avançado é recomendada por diretrizes clínicas atuais.[2]



## 2. DESCRIÇÃO DA ESTRUTURA DO MODELO

A avaliação econômica realizada consiste em modelo de custo-utilidade, o qual foi desenvolvido pela consultoria Redwood Outcomes Health Consulting Inc., que hoje pertence à empresa Precision Health Economics ([www.precisionmedicinegrp.com](http://www.precisionmedicinegrp.com)).[3]

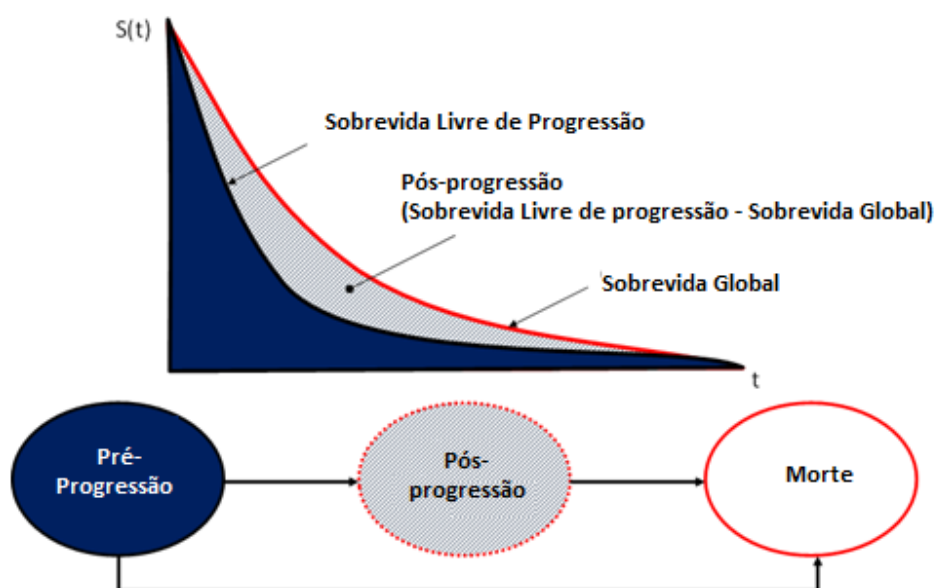
A análise consiste em um modelo de custo-efetividade baseado na estrutura de “tempo por estado” (*time-in-state*, também conhecido como modelo de sobrevida particionado). O tempo que cada paciente permanece em um determinado estado de saúde é multiplicado pela utilidade daquele estado. O modelo utilizado se assemelha bastante ao modelo de estados transicionais de Markov, uma vez que os pacientes também transitam entre os diferentes estados de saúde. Entretanto, não são realizadas as simplificações comumente utilizadas em Markov em termos de atribuição de probabilidades constantes para as transições entre os diferentes estados; o modelo utiliza diretamente as funções de sobrevida para os desfechos (sobrevida livre de doença e sobrevida livre de progressão) para as estimativas da proporção de pacientes em cada estado ao longo do tempo. Essa abordagem foi utilizada previamente em modelo utilizado para tomada de decisão do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) para a incorporação do afatinibe no tratamento de CPNPC com mutação do EGFR ao sistema de saúde inglês.[4]

O modelo é composto por três estados:

- Pré-progressão;
- Pós-progressão;
- Morte.

Os pacientes iniciam no **estado pré-progressão**, consistindo no início do tratamento de segunda linha. A partir desse estado o paciente pode evoluir para o **estado pós-progressão**, consistindo em progressão da doença na vigência da terapia de segunda linha, ou evoluir diretamente para o **óbito**. A partir do estado pós-progressão, o paciente passa a receber tratamento de terceira linha (quatro ciclos de docetaxel ou melhor cuidado de suporte), podendo evoluir apenas para o óbito. A transição entre esses estados é dada pelas curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão, estimadas a partir da metanálise de comparações indiretas, detalhada na parte I da presente proposta de cobertura.[5] A estrutura geral do modelo é apresentada na figura 1.

Figura 1: Estrutura geral do modelo



A estrutura resumida do modelo se encontra na tabela 2.

Tabela 2: Sumário da descrição do modelo de custo-efetividade

Caso base	Paciente com 64 anos. CPNPC escamoso avançado, com progressão após terapia de primeira linha com regime contendo platina
Alternativas terapêuticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Afatinibe (tecnologia em avaliação)</li> <li>▪ Docetaxel</li> <li>▪ Erlotinibe</li> <li>▪ Gefitinibe</li> <li>▪ Imunoterapia (nivolumabe)</li> <li>▪ Docetaxel + ramucirumabe</li> <li>▪ Tratamento de suporte (paliativo)</li> </ul>
Modelo	<p>Modelo “tempo por estado” (<i>time-in-state</i>), com três estados de saúde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pré-progressão</li> <li>▪ Pós-progressão</li> <li>▪ Morte</li> </ul> <p>Pacientes iniciam o modelo no estado pré-progressão, recebendo uma das alternativas terapêuticas acima apresentadas. Caso evolua para o estado pós-progressão, passa a receber docetaxel por quatro ciclos. Realizada correção para meio de ciclo (<i>half-cycle correction</i>)</p>
Software	Microsoft Excel (com VBA – <i>Visual Basic for Applications</i> )

Taxa de desconto	5% ao ano (para custos e efetividade)
Horizonte temporal	10 anos (suficiente frente a sobrevida média esperada inferior a um ano)
Duração do ciclo	Mensal: 30,4 dias (365/12)
Limiar de custo-efetividade	Disposição a pagar de 1 a 3 vezes o produto interno bruto (PIB) per capita brasileiro, correspondendo a um valor de R\$ 32.747 a R\$ 98.241 para o ano de 2018.
Perspectiva de análise	Saúde suplementar brasileira – custos referentes ao pagador. Custos em reais.

### **3. PARÂMETROS DO MODELO**

#### **3.1. Dados demográficos do modelo**

A média de idade foi considerada igual a 64 anos, baseada em estudo epidemiológico nacional. Nesse estudo, a idade média de todos os pacientes avaliados foi de 62,9 anos, contudo a idade da população com histologia escamosa era levemente superior, sendo apresentado proporções para intervalos de idade pré-especificados (<50 anos: 8,6%; 50-70 anos: 59,2%; >70 anos: 32,2%) [15]. Assumindo distribuição constante dentro das faixas etárias apresentadas, estimou-se uma idade média de 63,98 anos para a população avaliada.

As taxas de mortalidade da população geral foram obtidas a partir das tábuas de mortalidade de 2017, disponibilizadas pelo IBGE.[6]

#### **3.2. Parâmetros de efetividade**

Em relação aos dados de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão, foram utilizados os parâmetros obtidos na metanálise de comparações indiretas apresentado na parte I da presente proposta de cobertura, sendo considerada as estimativas dos estudos realizados em pacientes com histologia escamosa ou com histologia não-adenocarcinoma (tabelas 3 e 4).[5] A utilização apenas de estudos com histologia escamosa impactaria negativamente na precisão das estimativas, uma vez que poucos estudos avaliaram especificamente essa população. Em contrapartida, não foi utilizado o conjunto de estimativas a partir da evidência expandida, que considerava os estudos envolvendo CPNPC com qualquer tipo histológico, incluindo adenocarcinoma.

Tabela 3: Eficácia comparativa de afatinibe versus comparadores, no desfecho sobrevida global, considerando histologia escamosa mais a não-adenocarcinoma.

<b>Docetaxel</b>	<b>1.55</b> (1.07, 2.25)	1.25 (1.90, 1.76)	0.92 (0.79, 1.08)	<b>1.69</b> (1.27, 2.27)	0.82 (0.66, 1.03)	1.14 (0.89, 1.46)
<b>0.65</b> (0.45, 0.93)	<b>Afatinibe</b>	<b>0.81</b> (0.69, 0.95)	<b>0.60</b> (0.42, 0.85)	1.10 (0.68, 1.75)	<b>0.53</b> (0.39, 0.73)	0.74 (0.47, 1.14)
0.80 (0.57, 1.11)	<b>1.24</b> (1.05, 1.45)	<b>Erlotinibe</b>	0.73 (0.54, 1.00)	1.35 (0.87, 2.10)	<b>0.66</b> (0.50, 0.87)	0.91 (0.60, 1.36)
1.09 (0.93, 1.27)	<b>1.68</b> (1.18, 2.38)	1.36 (1.00, 1.86)	<b>Gefitinibe</b>	<b>1.84</b> (1.32, 2.57)	0.89 (0.75, 1.06)	1.23 (0.92, 1.65)
<b>0.59</b> (0.44, 0.79)	0.91 (0.57, 1.47)	0.74 (0.48, 1.15)	<b>0.54</b> (0.39, 0.76)	<b>Nivolumabe</b>	<b>0.49</b> (0.34, 0.70)	<b>0.67</b> (0.46, 0.98)
1.21 (0.97, 1.52)	<b>1.88</b> (1.36, 2.59)	<b>1.52</b> (1.15, 2.02)	1.12 (0.94, 1.33)	<b>2.06</b> (1.42, 2.97)	<b>Placebo</b>	1.38 (0.99, 1.93)
0.88 (0.69, 1.13)	1.36 (0.88, 2.12)	1.10 (0.74, 1.67)	0.81 (0.61, 1.09)	<b>1.49</b> (1.02, 2.19)	0.72 (0.52, 1.01)	<b>Ramucirumabe + Docetaxel</b>

Cada célula provê um hazard ratio (com intervalo de credibilidade [ICr] de 95%) para o tratamento da linha versus o tratamento da coluna. Valores em negrito obtiveram significância estatística, considerando um nível de 0,05.

Tabela 4: Eficácia comparativa de afatinibe versus comparadores, no desfecho sobrevida livre de progressão, considerando histologia escamosa mais a não-adenocarcinoma.

<b>Docetaxel</b>	0.75 (0.51, 1.09)	<b>0.61</b> (0.43, 0.85)	<b>1.61</b> (1.22, 2.12)	<b>0.29</b> (0.18, 0.47)	<b>1.32</b> (1.05, 1.65)
1.33 (0.92, 1.95)	<b>Afatinibe</b>	<b>0.81</b> (0.69, 0.95)	<b>2.15</b> (1.35, 3.44)	<b>0.39</b> (0.27, 0.56)	<b>1.75</b> (1.12, 2.73)
<b>1.65</b> (1.17, 2.32)	<b>1.24</b> (1.05, 1.46)	<b>Erlotinibe</b>	<b>2.66</b> (1.71, 4.10)	<b>0.48</b> (0.35, 0.66)	<b>2.17</b> (1.44, 3.26)
<b>0.62</b> (0.47, 0.82)	<b>0.46</b> (0.29, 0.74)	<b>0.38</b> (0.24, 0.58)	<b>Nivolumabe</b>	<b>0.18</b> (0.11, 0.31)	0.82 (0.57, 1.17)
<b>3.44</b> (2.12, 5.48)	<b>2.57</b> (1.79, 3.70)	<b>2.08</b> (1.50, 2.88)	<b>5.54</b> (3.19, 9.51)	<b>Placebo</b>	<b>4.52</b> (2.67, 7.58)
<b>0.76</b> (0.60, 0.95)	<b>0.57</b> (0.37, 0.89)	<b>0.46</b> (0.31, 0.70)	1.23 (0.86, 1.75)	<b>0.22</b> (0.13, 0.38)	<b>Ramucirumabe + Docetaxel</b>

Cada célula provê um hazard ratio (com intervalo de credibilidade [ICr] de 95%) para o tratamento da linha versus o tratamento da coluna. Valores em negrito obtiveram significância estatística, considerando um nível de 0,05.

As curvas de sobrevida foram parametrizadas com a distribuição de Weibull para o tratamento padrão (docetaxel), e então aplicados os *hazard ratios* (HR) estimados pela

metanálise para os demais tratamentos, para o intervalo de tempo de 1 a 33 meses de seguimento; para período superior a 33 meses foi considerado que todos os tratamentos possuísem o mesmo risco do grupo docetaxel (*hazard ratio* = 1). As curvas de sobrevida estimadas estão apresentadas nas figuras 2 e 3.

Em relação à segurança, foram consideradas no modelo as incidências de eventos adversos grau 3 ou 4, sendo suas probabilidades obtidas a partir da metanálise de comparações indiretas e dos principais estudos avaliando a efetividade de cada medicamento. Os parâmetros são apresentados na tabela 5. Digno de nota os eventos adversos não consistem em estados do modelo, mas sua ocorrência repercute em incremento de custos e perda de utilidade (qualidade de vida), sendo dessa forma contabilizados.

Figura 2: Estimativas de sobrevida global ao longo do tempo

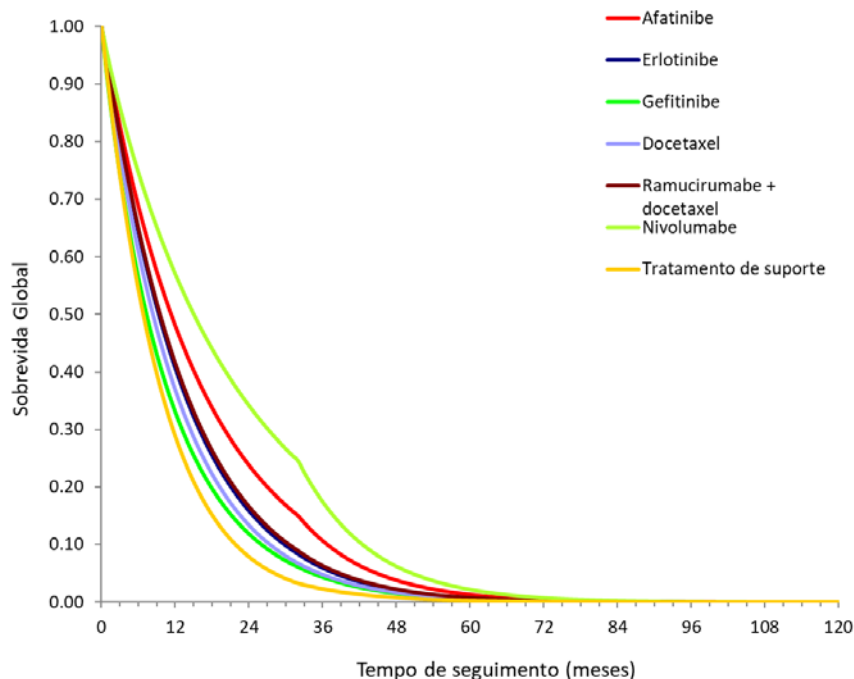


Figura 3: Estimativas de sobrevida livre de progressão ao longo do tempo

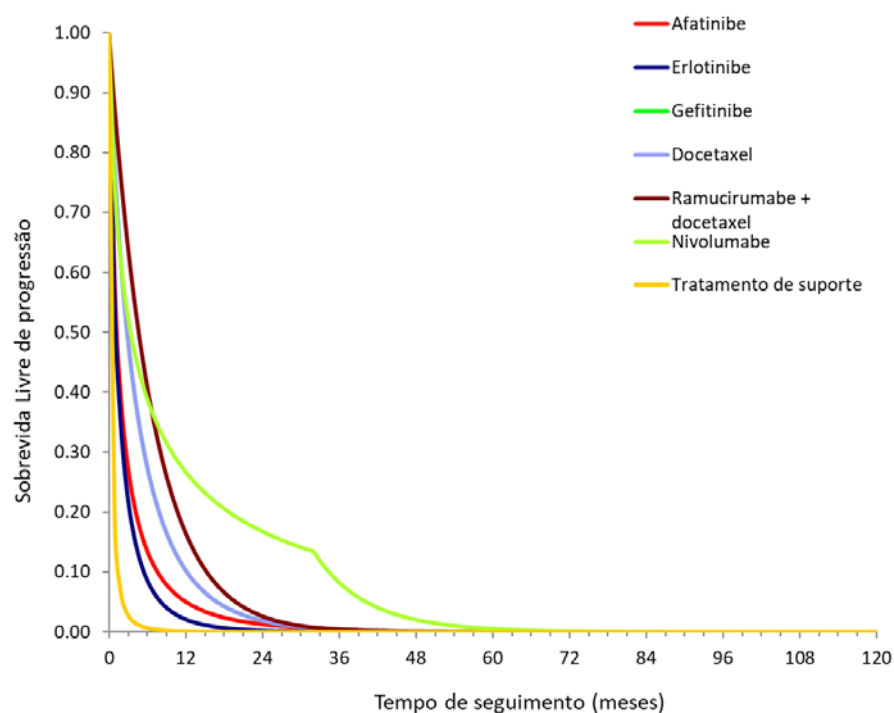


Tabela 5: Probabilidade de ocorrência de eventos adversos grau 3 ou 4

Evento adverso (grau 3 ou 4)	Estimativa ponto	LI – ICr95%	LS – ICr95%	Fonte
<b>Afatinibe</b>				
Diarreia	0,105	0,076	0,137	Estudo LUX-Lung 8 [7]
Fadiga	0,015	0,006	0,030	Estudo LUX-Lung 8 [7]
Neutropenia febril	0,000	0,001	0,014	Estudo LUX-Lung 8 [7]
Infecção	0,018	0,007	0,033	Estudo LUX-Lung 8 [7]
Náusea	0,010	0,003	0,022	Estudo LUX-Lung 8 [7]
Vômitos	0,008	0,002	0,018	Estudo LUX-Lung 8 [7]
Neutropenia	0,005	0,001	0,014	Estudo LUX-Lung 8 [7]
Rash / acne	0,059	0,038	0,084	Estudo LUX-Lung 8 [7]
Estomatite	0,041	0,024	0,063	Estudo LUX-Lung 8 [7]
Trombocitopenia	0,003	0,000	0,009	Estudo LUX-Lung 8 [7]
<b>Erlotinibe</b>				
Diarreia	0,024	0,013	0,038	Metanálise de comparações indiretas [5]
Fadiga	0,016	0,007	0,028	Metanálise de comparações indiretas [5]
Neutropenia febril	0,000	0,000	0,000	Metanálise de comparações indiretas [5]
Infecção	0,021	0,011	0,034	Metanálise de comparações indiretas [5]
Náusea	0,007	0,002	0,015	Metanálise de comparações indiretas [5]
Vômitos	0,005	0,001	0,012	Metanálise de comparações indiretas [5]
Neutropenia	0,009	0,003	0,019	Metanálise de comparações indiretas [5]
Rash / acne	0,112	0,087	0,139	Metanálise de comparações indiretas [5]
Estomatite	0,000	0,000	0,000	Metanálise de comparações indiretas [5]
Trombocitopenia				Não reportado nos estudos
<b>Docetaxel</b>				
Diarreia	0,025	0,015	0,036	Metanálise de comparações indiretas [5]
Fadiga	0,100	0,081	0,121	Metanálise de comparações indiretas [5]
Neutropenia febril	0,093	0,074	0,113	Metanálise de comparações indiretas [5]
Infecção	0,008	0,003	0,015	Metanálise de comparações indiretas [5]
Náusea	0,015	0,008	0,024	Metanálise de comparações indiretas [5]
Vômitos	0,011	0,005	0,019	Metanálise de comparações indiretas [5]
Neutropenia	0,358	0,327	0,391	Metanálise de comparações indiretas [5]
Rash / acne	0,009	0,004	0,016	Metanálise de comparações indiretas [5]
Estomatite	0,013	0,007	0,022	Metanálise de comparações indiretas [5]
Trombocitopenia	0,006	0,002	0,013	Metanálise de comparações indiretas [5]
<b>Ramucirumabe + docetaxel</b>				
Diarreia	0,046	0,031	0,064	Estudo Revel [8]
Fadiga	0,140	0,114	0,169	Estudo Revel [8]
Neutropenia febril	0,159	0,132	0,189	Estudo Revel [8]
Infecção				Não reportado nos estudos
Náusea	0,019	0,010	0,031	Estudo Revel [8]
Vômitos	0,128	0,103	0,155	Estudo Revel [8]
Neutropenia	0,488	0,449	0,527	Estudo Revel [8]
Rash / acne				Não reportado nos estudos
Estomatite	0,043	0,029	0,060	Estudo Revel [8]
Trombocitopenia	0,029	0,017	0,043	Estudo Revel [8]
<b>Nivolumabe</b>				
Diarreia	0,000	0,000	0,000	Estudo CheckMate017 [9]
Fadiga	0,008	0,000	0,028	Estudo CheckMate017 [9]
Neutropenia febril	0,000	0,000	0,000	Estudo CheckMate017 [9]
Infecção	0,000	0,000	0,000	Estudo CheckMate017 [9]
Náusea	0,000	0,000	0,000	Estudo CheckMate017 [9]
Vômitos	0,000	0,000	0,000	Estudo CheckMate017 [9]



Neutropenia	0,000	0,000	0,000	Estudo CheckMate017 [9]
Rash / acne	0,000	0,000	0,000	Estudo CheckMate017 [9]
Estomatite				Não reportado nos estudos
Trombocitopenia				Não reportado nos estudos

### 3.3. Parâmetros de utilidade

Foi realizada busca na literatura por estudos reportando dados de utilidade no Brasil para câncer de pulmão avançado. As estratégias utilizadas estão descritas na tabela 6.

Tabela 6: Estratégias de busca para utilidade

Base	Data	Estratégia
PubMed	10/03/2019	(lung cancer) AND (utility OR quality of life) AND (Brazil or brazilian)
LILACS	10/03/2019	("lung cancer" OR "cancer de pulmao") AND (utility OR "quality of life" OR utilidade OR "qualidade de vida")

Foram identificados 77 registros no PubMed e 57 registros no LILACS. Foi encontrado um estudo recente avaliando a custo-efetividade do osimertinibe como primeira linha de tratamento de CPNPC avançado EGFR-positivo nos contextos brasileiro e americano, contudo os parâmetros foram obtidos a partir da literatura internacional.[10]

Não foram identificados outros estudos apresentando dados de utilidade relevantes para o modelo. Assim, optou-se por utilizar os dados de utilidades apresentados na tabela 7, com base nos estudos internacionais.[11-13] Conceitualmente espera-se que esses dados sejam atribuíveis aos dos pacientes assistidos na saúde suplementar brasileira.

Tabela 7: Valores de utilidade para os estados de saúde e para perda de utilidade em função dos eventos adversos

	Estimativa ponto	Erro padrão	LI – ICr95%	LS – ICr95%	Fonte
<b>Utilidade do estado de saúde</b>					
Pré-progressão	0,68	0,010	0,66	0,69	LUX-Lung 8 [7]
Pós-progressão	0,61	0,014	0,58	0,64	LUX-Lung 8 [7]
<b>Perda de utilidade em função dos eventos adversos</b>					
Diarréia	-0,050	0,020	0,02	0,10	Nafees, 2008 [13]
Fadiga	-0,070	0,020	0,04	0,11	Nafees, 2008 [13]
Neutropenia febril	-0,090	0,020	0,05	0,13	Nafees, 2008 [13]
Infecção	-0,050	0,010	0,03	0,07	Valor presumido
Náusea	-0,050	0,020	0,02	0,10	Nafees, 2008 [13]
Vômitos	-0,050	0,020	0,02	0,10	Valor presumido
Neutropenia	-0,090	0,020	0,05	0,13	Nafees, 2008 [13]
Rash / acne	-0,030	0,010	0,01	0,05	Nafees, 2008 [13]
Estomatite	-0,010	0,010	0,00	0,04	Lewis 2010 [12]
Trombocitopenia	-0,050	0,010	0,03	0,07	NICE TA181 [11]

### 3.4. Parâmetros de custos

#### *Custo dos medicamentos quimioterápicos*

Para o custo das intervenções foram estimados os custos com aquisição do medicamento e o custo com a administração do medicamento (quando intravenoso).

Para a estimativa de custo das medicações foram utilizados os parâmetros da tabela CMED, considerando PF (preço de fábrica), com ICMS de 18%. As medicações, formas de apresentação e os custos (por apresentação e mensal estimados) são apresentados na tabela 8.

Tabela 8: Apresentação das medicações, dosagem preconizada e estimativas de custo

Medicamento	Apresentação	Custo (conforme apresentação)	Dose	Custo mensal aproximado <sup>a</sup>
Afatinibe	28 cps – 40mg/cp	R\$ 4.509,22	40mg/dia VO	R\$ 4.898,41
Docetaxel <sup>b</sup>	1 FA – 20mg	R\$ 639,50	75mg/m <sup>2</sup> IV a cada 3 semanas	R\$ 6.170,70
	1 FA – 80mg	R\$ 2.353,52		
Erlotinibe <sup>c</sup>	30 cps – 150 mg	R\$ 8.672,06	150mg/dia VO	R\$ 8.792,51
Gefitinibe	30 cps – 250 mg	R\$ 4.198,00	250mg/dia VO	R\$ 4.256,30
Nivolumabe <sup>d</sup>	1 FA – 20mg	R\$ 3.223,79	3mg/kg IV a cada 2 semanas	R\$ 38.416,60
	1 FA – 80mg	R\$ 8.059,46		
Ramucirumabe <sup>e</sup>	1 FA – 100mg	R\$ 3.293,11	10mg/kg IV a cada 3 semanas	R\$ 38.053,73
	1 FA – 500mg	R\$ 16.465,56		

Fonte: Tabela CMED atualizada em 12 de março de 2019.

FA: Frasco ou ampola. VO: Via Oral. IV: Intravenoso

<sup>a</sup> Estimado para um paciente com 70kgs e 1,70m de altura, equivalente a aproximadamente 1,8m<sup>2</sup> de superfície corporal. Período equivalente a 30,42 dias (365/12) ou 4,33 semanas (52/12). Não são considerados custos adicionais como valor das infusões.

<sup>b</sup> Docetaxel: considerado o valor do fabricante de menor preço (Glenmark). Para o custo mensal, considerado o uso de 3 ampolas de 20mg e 1 ampola de 80mg a cada ciclo, otimizando custos. Estimativa mais conservadora do que utilizando o medicamento de referência (Taxotere®), cujo valor é cerca de 3 a 4 vezes superior.

<sup>c</sup> A tabela CMED apresentava apenas PF 0% (R\$ 7.111,09); acrescido ICMS para permitir comparabilidade com os demais medicamentos.

<sup>d</sup> Nivolumabe: considerada a utilização de 2 ampolas de 80mg e de 3 ampolas de 20mg por ciclo.

#### *Custo das infusões*

Os medicamentos parenterais possuem associado o custo relacionado a sua administração, sendo então considerado no modelo custos associados às infusões. Para tal, coletou-se informações das tabelas de honorários de distintas operadoras, incluindo seguradoras, autogestão, medicina de grupo e cooperativas. O procedimento cujo preço

foi coletado foi o de “Terapia oncológica com aplicação intra-arterial ou intravenosa de medicamentos em infusão de duração mínima de 6 horas - planejamento e 1º dia de tratamento”, cujo código TUSS é 20104278. Como nem sempre foi possível coletar o preço atual, utilizou-se de valores entre o período de 2016 a 2018, corrigindo pelo Índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) aqueles que não eram referentes ao ano de 2018. Após a extração dos valores e a correção dos mesmos para o valor real atual, fez-se a média de todos os preços para chegar ao custo unitário de uma infusão. A tabela 9 traz os valores encontrados do procedimento e o valor ajustado pela inflação dos mesmos.

Tabela 9: Parâmetros de custo para infusão dos medicamentos quimioterápicos

Operadora	Valor	Ano	IPCA (período)	Valor ajustado	Fonte da informação
UNIMED NOVA FRIBURGO	R\$ 307,51	2016	9,74%	R\$ 337,46	<a href="https://www.unimed.coop.br/documents/970175/979381/TABELA_TUSS_CBHPM_PLENA_2016_FORMATADA_%28SITE%29.pdf/3691b865-b862-4c87-acb6-5f22a0a47aec">https://www.unimed.coop.br/documents/970175/979381/TABELA_TUSS_CBHPM_PLENA_2016_FORMATADA_%28SITE%29.pdf/3691b865-b862-4c87-acb6-5f22a0a47aec</a>
FUNDAFFEMG	R\$ 199,08	2017	3,25%	R\$ 205,54	<a href="http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_fundaffemg_honorario.pdf">http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_fundaffemg_honorario.pdf</a>
UNIMED LONDRINA	R\$ 203,28	2017	3,25%	R\$ 209,88	<a href="http://www.unimedlondrina.com.br/files/tabela-referencia-2017.pdf">http://www.unimedlondrina.com.br/files/tabela-referencia-2017.pdf</a>
BRADESCO	R\$ 178,17	2016	1,0974	R\$ 195,52	<a href="http://www.amaionline.com.br/arquivos/BRADESCO01.09.2016.pdf">http://www.amaionline.com.br/arquivos/BRADESCO01.09.2016.pdf</a>
FUNDAÇÃO LIBERTAS	R\$ 199,08	2017	3,25%	R\$ 205,54	<a href="http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_fundlibertas_honorarios.pdf">http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_fundlibertas_honorarios.pdf</a>
CEMIG	R\$ 197,20	2017	3,25%	R\$ 203,60	<a href="http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_cemig_honorarios.PDF">http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_cemig_honorarios.PDF</a>
COPASS	R\$ 202,00	2017	3,25%	R\$ 208,56	<a href="http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_copassau_honorario.PDF">http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_copassau_honorario.PDF</a>
GEAP	R\$ 202,30	2018	1,0000	R\$ 202,30	<a href="http://www.sancoop.com.br/convenios_tab.asp">http://www.sancoop.com.br/convenios_tab.asp</a>
AMAGIS	R\$ 199,48	2017	3,25%	R\$ 205,95	<a href="http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_amagis_honorarios.pdf">http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_amagis_honorarios.pdf</a>
IPSEMG	R\$ 136,48	2018	1,0000	R\$ 136,48	<a href="http://www.ipsemg.mg.gov.br/ipsemg/ecp/files.do?evento=download&amp;urlArgPlc=tabela_de_honorarios_e_serv_area_saude_ipsemg_-_maio_2018_11-07-2018.pdf">http://www.ipsemg.mg.gov.br/ipsemg/ecp/files.do?evento=download&amp;urlArgPlc=tabela_de_honorarios_e_serv_area_saude_ipsemg_-_maio_2018_11-07-2018.pdf</a>
UNIMED PARANAVAI	R\$ 258,92	2016	1,0974	R\$ 284,13	<a href="https://www.unimed.coop.br/web/paranavai/noticias-unimed/rol-de-procedimentos-e-eventos-em-saude-2016">https://www.unimed.coop.br/web/paranavai/noticias-unimed/rol-de-procedimentos-e-eventos-em-saude-2016</a>
UNIMED NORDESTE - RS	R\$ 234,05	2018	1,0000	R\$ 234,05	Informação obtida diretamente com a operadora via e-mail
Média				<b>R\$ 219,08</b>	

Observação: Optou-se por manter o valor da tabela estimado para 2018, devido às incertezas sobre reajustes das operadoras, e a esse ter sido o período de acesso às informações; esse reajuste implicaria em custo para as medicações parenterais somente, e não ao afatinibe, sendo uma abordagem conservadora. Caso fosse corrigido para 2019 o valor seria de R\$ 227,30, o que consiste em um incremento negligenciável frente aos custos das medicações.

### ***Custo das intervenções farmacológicas quimioterápicas***

Na tabela 10 é apresentado o descritivo dos insumos e seus custos para cada uma das intervenções consideradas no modelo. Foram considerados os mesmos parâmetros apresentados nas tabela 8 e 9, sendo a estimativa válida para um paciente com 70kg e 1,7m de altura (1,8m<sup>2</sup> de superfície corporal).

Tabela 10: Custos das intervenções farmacológicas utilizadas no modelo

<b>Droga</b>	<b>Administração</b>	<b>Descrição da unidade</b>	<b>Custo por unidade</b>	<b>Unidades mensais</b>	<b>Custo mensal</b>
<b>Docetaxel</b>	75mg/m <sup>2</sup> x 3sem	Por 20mg	R\$ 639,50	4,33	R\$ 2.771,17
		Por 80mg	R\$ 2.353,52	1,44	R\$ 3.399,53
	Administração IV	Por administração	R\$ 219,08	1,44	R\$ 316,45
	<b>Total mensal:</b>				<b>R\$ 6.487,14</b>
<b>Afatinibe</b>	40mg/dia VO	Por 40mg (cp)	R\$ 161,04	30,42	R\$ 4.898,41
	<b>Total mensal:</b>				<b>R\$ 4.898,41</b>
<b>Erlotinibe</b>	150mg/dia VO	Por 150mg (cp)	R\$ 289,07	30,42	R\$ 8.792,51
	<b>Total mensal:</b>				<b>R\$ 8.792,51</b>
<b>Gefitinibe</b>	250mg/dia VO	Por 250mg (cp)	R\$ 139,93	30,42	R\$ 4.256,30
	<b>Total mensal:</b>				<b>R\$ 4.256,30</b>
<b>Ramucirumabe + Docetaxel</b>	Ramucirumabe 10mg/kg x 3sem	Por 100mg (ramucirumabe)	R\$ 3.293,11	4,33	R\$ 14.270,14
		Por 500mg (ramucirumabe)	R\$ 16.465,56	1,44	R\$ 23.783,59
	Administração IV	Por adm. (ramucirumabe)	R\$ 219,08	1,44	R\$ 316,45
	Docetaxel 75mg/m <sup>2</sup> x 3sem	Por 20mg (docetaxel)	R\$ 639,50	4,33	R\$ 2.771,17
		Por 80mg (docetaxel)	R\$ 2.353,52	1,44	R\$ 3.399,53
	Administração IV	Por adm. (docetaxel)	R\$ 219,08	1,44	R\$ 316,45
	<b>Total mensal:</b>				<b>R\$ 44.857,32</b>
<b>Nivolumabe</b>	3mg/kg x2sem	Por 20mg	R\$ 3.223,79	6,5	R\$ 20.954,64
		Por 80mg	R\$ 8.059,46	2,17	R\$ 17462,16
	Administração IV	Por administração	R\$ 219,08	2,17	R\$ 474,67
	<b>Total mensal:</b>				<b>R\$ 38.891,47</b>
<b>Tratamento de suporte</b>	Sem custo com quimioterapia		<b>Total mensal:</b>		R\$ 0,00
<b>Custo pós-progressão – Docetaxel (quatro ciclos)</b>	75mg/m <sup>2</sup> x 3sem	Por 20mg	R\$ 639,50	4,33	R\$ 2.771,17
		Por 80mg	R\$ 2.353,52	1,44	R\$ 3.399,53
	Administração IV	Por administração	R\$ 219,08	1,44	R\$ 316,45
	<b>Total mensal:</b>				<b>R\$ 6.487,14</b>

Foi considerado que, após a progressão da doença, os pacientes receberiam ou quatro ciclos de docetaxel como tratamento de terceira linha, ou iriam para o tratamento de suporte. A proporção dos pacientes em cada opção está apresentada na tabela 11. Pacientes que já utilizaram regime com docetaxel em segunda linha receberiam tratamento de suporte na terceira linha terapêutica.

Tabela 11: Tratamentos recebidos após a progressão

<b>Intervenção inicial</b>	<b>Docetaxel (4 ciclos)</b>	<b>Tratamento de suporte</b>
Afatinibe	35%	65%
Erlotinibe	35%	65%
Gefitinibe	35%	65%
Docetaxel	0%	100%
Ramucirumabe + Docetaxel	0%	100%
Nivolumabe	35%	65%
Tratamento de suporte	Não se aplica	

### ***Acompanhamento clínico dos pacientes***

Foram contabilizados, para os todos braços comparadores, gastos relacionados especificamente ao acompanhamento clínico da neoplasia.

Esses dados foram contabilizados para quatro situações distintas:

- Início do estado pré-progressão (não recorrente)
- Durante o estado pré-progressão (recorrente, periodicidade mensal)
- Início do estado pós-progressão (não recorrente)
- Durante o estado pós-progressão (recorrente, periodicidade mensal)

A descrição dos recursos, as taxas e as frequências de utilização estão apresentadas nas tabelas 12 a 15. Os dados foram obtidos à partir do modelo original e validados com oncologista. O uso de recursos para o acompanhamento clínico dos pacientes foi considerado semelhante entre os grupos, com as seguintes exceções:

- Maior frequência de consultas clínicas e exames laboratoriais naqueles pacientes com uso parenteral de quimioterapia (exames realizados com a mesma periodicidade das infusões);
- Menor investimento diagnóstico em pacientes no tratamento de suporte;
- Maior taxa de transfusão sanguínea em pacientes em uso de docetaxel (associado ou não ao ramucirumabe).

Tabela 12: Taxa e frequência de utilização de recursos no início do estado pré-progressão

	Afatinibe		Erlotinibe		Gefitinibe		Docetaxel		Ramucirumabe + Docetaxel		Nivolumabe		Tratamento de Suporte	
	%	Freq	%	Freq	%	Freq	%	Freq	%	Freq	%	Freq	%	Freq
Consulta com oncologista	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1
Radioterapia (cérebro)	5%	1	5%	1	5%	1	5%	1	5%	1	5%	1	5%	1
Radioterapia (óssea)	20%	1	20%	1	20%	1	20%	1	20%	1	20%	1	20%	1
Hemograma	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1
Eletrólitos	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1
Função hepática	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1
Função renal	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1
Cintilografia óssea	20%	1	20%	1	20%	1	20%	1	20%	1	20%	1	20%	1
Radiografia	20%	1	20%	1	20%	1	20%	1	20%	1	20%	1	20%	1

Tabela 13: Taxa e frequência de utilização de recursos recorrentes do estado pré-progressão (periodicidade mensal)

	Afatinibe		Erlotinibe		Gefitinibe		Docetaxel		Ramucirumabe + Docetaxel		Nivolumabe		Tratamento de Suporte	
	%	Freq	%	Freq	%	Freq	%	Freq	%	Freq	%	Freq	%	Freq
Consulta com oncologista	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1,44	100%	1,44	100%	2	100%	1
TC (tórax ou abdômen)	100%	0,4	100%	0,4	100%	0,4	100%	0,4	100%	0,4	100%	0,4		
Hemograma	100%	0,4	100%	0,4	100%	0,4	100%	1,44	100%	1,44	100%	2	100%	1
Eletrólitos	100%	0,4	100%	0,4	100%	0,4	100%	1,44	100%	1,44	100%	2	100%	1
Função hepática	100%	0,4	100%	0,4	100%	0,4	100%	1,44	100%	1,44	100%	2	100%	1
Função renal	100%	0,4	100%	0,4	100%	0,4	100%	1,44	100%	1,44	100%	2	100%	1

Tabela 14: Taxa e frequência de utilização de recursos no início do estado pós-progressão

	Afatinibe		Erlotinibe		Gefitinibe		Docetaxel		Ramucirumabe + Docetaxel		Nivolumabe		Tratamento de Suporte	
	%	Freq	%	Freq	%	Freq	%	Freq	%	Freq	%	Freq	%	Freq
Radioterapia	10%	1	10%	1	10%	1	10%	1	10%	1	10%	1	5%	1
Hospitalização	20%	7	20%	7	20%	7	20%	7	20%	7	20%	7	20%	7
TC (tórax ou abdômen)	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1
Hemograma	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1		
Eletrólitos	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1		
Função hepática	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1		
Função renal	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1	100%	1		
Transfusão sanguínea							20%	1	20%	1				
Cintilografia óssea	20%	1	20%	1	20%	1	20%	1	20%	1	20%	1	20%	1

Tabela 15: Taxa e frequência de utilização de recursos recorrentes do estado pós-progressão (periodicidade mensal)

	Afatinibe		Erlotinibe		Gefitinibe		Docetaxel		Ramucirumabe + Docetaxel		Nivolumabe		Tratamento de Suporte	
	%	Freq	%	Freq	%	Freq	%	Freq	%	Freq	%	Freq	%	Freq
Consulta com oncologista	100%	1,16	100%	1,16	100%	1,16	100%	1	100%	1	100%	1,16	100%	1
TC (tórax ou abdômen)	35%	0,14	35%	0,14	35%	0,14					35%	0,14		
Hemograma	100%	1,16	100%	1,16	100%	1,16	50%	1	50%	1	100%	1,16	100%	1
Eletrólitos	100%	1,16	100%	1,16	100%	1,16	50%	1	50%	1	100%	1,16	100%	1
Função hepática	100%	1,16	100%	1,16	100%	1,16	50%	1	50%	1	100%	1,16	100%	1
Função renal	100%	1,16	100%	1,16	100%	1,16	50%	1	50%	1	100%	1,16	100%	1

### ***Custos de monitoramento e custos relacionados a complicações***

Para a obtenção de parâmetros de custos na saúde suplementar foi realizada busca estruturada com os termos *lung cancer*, *cancer de pulmao*, *Brazil*, *Brasil* nas bases PubMed e LILACS, e como os termos *neoplasia*, *cancer* no Jornal Brasileiro de Economia da Saúde.

Foi identificado o estudo de Santoni 2017, o qual avaliava a custo-efetividade da primeira linha de quimioterapia para CPNPC com EGFR positivo, na perspectiva da saúde suplementar brasileira.[14] Os valores apresentados por Santoni 2017 foram convertidos para o valor monetário atual com base no IPCA acumulado dos anos de 2017 e 2018 (equivalente a 6,81%).

A escolha por utilizar essa fonte específica se dá pelo fato de ser relativamente atual, as fontes dos parâmetros encontraram-se descritas (Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos [CBHPM] e Assistência à Saúde dos Servidores Públicos Estaduais [Planserv]) e o estudo consistir em parte do relatório que subsidiou a decisão pela cobertura, no Rol de 2018, do Afatinibe como primeira linha de tratamento do CPNPC adenocarcinoma com mutação EGFR positiva.

Os dados de custos referentes ao acompanhamento clínico são apresentados na tabela 16. Os custos de acompanhamento associados a cada tratamento, para cada um dos estados anteriormente descritos, estão apresentados na tabela 17; como pode ser observado nessa tabela, os custos de acompanhamento são semelhantes entre os grupos tratados com quimioterapia, sendo bastante inferiores aos custos diretos relacionados ao tratamento quimioterápico.

Tabela 16: Custos relacionados ao acompanhamento clínico

Parâmetro	Valor	Fonte
Consulta com oncologista	R\$ 76,56	Santoni 2017 [14]
Radioterapia <sup>a</sup>	R\$ 3.678,73	Santoni 2017 [14]
Hemograma	R\$ 14,23	Santoni 2017 [14]
Eletrólitos <sup>b</sup>	R\$ 12,82	Santoni 2017 [14]
Função hepática <sup>c</sup>	R\$ 62,90	Santoni 2017 [14]
Função renal <sup>d</sup>	R\$ 12,82	Santoni 2017 [14]
TC (tórax ou abdômen) <sup>e</sup>	R\$ 700,13	Santoni 2017 [14]
Cintilografia óssea	R\$ 333,40	Santoni 2017 [14]
Radiografia <sup>f</sup>	R\$ 55,26	Santoni 2017 [14]
Transfusão sanguínea	R\$ 3.363,23	Santoni 2017 [14]
Hospitalização (diária)	R\$ 478,44	Santoni 2017 [14]

<sup>a</sup> Seis sessões paliativas

<sup>b</sup> Sódio e potássio

<sup>c</sup> ALT, AST, GGT, tempo de protrombina, bilirrubinas e fosfatase alcalina

<sup>d</sup> Creatinina e ureia

<sup>e</sup> Valor médio entre TC de tórax e de abdômen

<sup>f</sup> Radiografia de tórax (anteroposterior)

Tabela 17: Custos agregados relacionados ao acompanhamento clínico

	Afininibe	Erlotinibe	Gefitinibe	Docetaxel	Ramucirumabe + docetaxel	Nivolumabe	Tratamento de suporte
Pré-progressão: custo inicial	1.176,74	1.176,74	1.176,74	1.176,74	1.176,74	1.176,74	293,85
Pré-progressão: custo mensal	397,72	397,72	397,72	369,72	539,08	638,71	134,64
Pós-progressão: custo inicial	1.907,27	1.907,27	1.907,27	2.579,92	2.579,92	1.907,27	1.620,56
Pós-progressão: custo mensal	241,53	241,53	241,53	179,33	179,33	241,53	179,33

Valores em reais (R\$), com taxa de desconto

Os custos relacionados aos eventos adversos estão apresentados na tabela 18. Na ausência de parâmetros adequados para algumas das complicações clínicas do modelo, optamos por imputar o valor mediano dos demais eventos. Assim, infecção, náuseas, vômitos, estomatite e trombocitopenia, ocorrendo em graus 3 ou 4, passam a ter o custo de R\$ 2.257,44 contabilizados no modelo.



Tabela 18: Custos decorrentes de eventos adversos

<b>Parâmetro</b>	<b>Valor</b>	<b>Fonte</b>
Diarreia	R\$ 2.257,44	Santoni 2017 [14]
Fadiga	R\$ 689,12	Santoni 2017 [14]
Neutropenia febril	R\$ 18.224,40	Santoni 2017 [14]
Infecção	R\$ 2.257,44	--- <sup>a</sup>
Náuseas	R\$ 2.257,44	--- <sup>a</sup>
Vômitos	R\$ 2.257,44	--- <sup>a</sup>
Neutropenia	R\$ 1.125,38	Santoni 2017 [14]
Rash / acne	R\$ 306,25	Santoni 2017 [14]
Estomatite	R\$ 2.257,44	--- <sup>a</sup>
Trombocitopenia	R\$ 2.257,44	--- <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Parâmetros adequados não identificados, imputados utilizando o valor mediano dos demais eventos adversos estimados.

Para a análise de sensibilidade, não variamos os custos das intervenções, contudo consideramos potencial variabilidade nos custos associados ao acompanhamento clínico e aos eventos adversos. No modelo, foi considerado um desvio-padrão da ordem de 20% da estimativa ponto para os custos de acompanhamento clínico e de 40% para os custos decorrentes de eventos adversos devido a nossa maior incerteza referente a esses parâmetros.

## 4. RESULTADOS

Nessa seção apresentamos os resultados do modelo de custo-efetividade, de acordo com a estrutura e os parâmetros anteriormente descritos.

### 4.1. Resultados descritivos do modelo

Na tabela 19 são apresentados os resultados absolutos, em termos de efetividade e de custos, para cada uma das intervenções avaliadas, de acordo com análise determinística.

Tabela 19: Descritivo dos resultados simulados do modelo, conforme análise determinística

	<b>Afatinibe</b>	<b>Erlotinibe</b>	<b>Gefitinibe</b>	<b>Docetaxel</b>	<b>Ramucirumabe + docetaxel</b>	<b>Nivolumabe</b>	<b>Tratamento de suporte</b>
Sobrevida bruta (em anos)	1,32	1,09	0,92	1,00	1,11	1,64	0,81
<b>Anos de vida ganhos<sup>a</sup></b>	<b>1,28</b>	<b>1,06</b>	<b>0,90</b>	<b>0,97</b>	<b>1,08</b>	<b>1,57</b>	<b>0,79</b>
<b>AVAQs<sup>a</sup></b>	<b>0,79</b>	<b>0,66</b>	<b>0,57</b>	<b>0,61</b>	<b>0,67</b>	<b>1,01</b>	<b>0,49</b>
Custos relacionados à intervenção <sup>a</sup>	R\$19.408	R\$24.395	R\$25.454	R\$12.086	R\$269.177	R\$388.620	R\$ 0
Custos com acompanhamento clínico <sup>a</sup>	R\$ 6.600	R\$ 5.860	R\$ 5.804	R\$6.511	R\$ 7.765	R\$ 10.868	R\$ 3.432
Custos com eventos adversos <sup>a</sup>	R\$ 440	R\$ 183	R\$ 271	R\$ 2.321	R\$ 4.175	R\$ 50	R\$ 0
<b>Custos totais<sup>a</sup></b>	<b>R\$ 26.448</b>	<b>R\$ 30.438</b>	<b>R\$ 31.530</b>	<b>R\$ 20.918</b>	<b>R\$ 281.118</b>	<b>R\$ 399.538</b>	<b>R\$ 3.439</b>

<sup>a</sup> Valores com desconto

Como pode ser observado, maior efetividade foi obtida com o uso da imunoterapia (nivolumabe), seguido por afatinibe. Os custos foram maiores com o tratamento com nivolumabe, seguido por ramucirumabe. Os custos do afatinibe somente foram maiores do que os do tratamento de suporte e os do docetaxel.

Em termos absolutos, o afatinibe resultou em sobrevida bruta por paciente de 1,32 anos (1,28 anos aplicando taxa de desconto), equivalente a 0,79 anos de vida ajustados para qualidade. Os custos totais associados ao tratamento com afatinibe, acompanhamento clínico do CPNPC e manejo de eventos adversos foram de R\$ 26.448 por paciente.

#### 4.2. Razão de custo efetividade incremental (anos de vidas ajustados para qualidade)

Contrastando com os custos, na tabela 20 apresentamos as razões de custo utilidade incrementais em relação ao afatinibe.

Tabela 20: Comparação dos custos, AVAQs e razão de custo utilidade incrementais, comparado ao afatinibe.

Comparação	Custos incrementais		AVAQs incrementais		Custo-utilidade incremental	
	Análise determinística	Análise probabilística	Análise determinística	Análise probabilística	Análise determinística	Análise probabilística
Afatinibe vs. <b>Erlotinibe</b>	- R\$ 3.989	-R\$ 4.037	0.137	0.143	Mais efetiva e menor custo (Afatinibe dominante)	
Afatinibe vs. <b>Gefitinibe</b>	- R\$ 5.081	- R\$ 4.978	0.220	0.216	Mais efetiva e menor custo (Afatinibe dominante)	
Afatinibe vs. <b>Docetaxel</b>	R\$ 5.531	R\$ 5.666	0.185	0.181	R\$ 29.915	R\$ 31.306
Afatinibe vs. <b>Ram + docetaxel</b>	- R\$ 254.670	- R\$ 258.561	0.123	0.122	Mais efetiva e menor custo (Afatinibe dominante)	
Afatinibe vs. <b>Nivolumabe</b>	-R\$ 373.089	- R\$ 373.918	-0.215	-0.231	Menos efetiva, mas menor custo	
Afatinibe vs. <b>Tratamento de suporte</b>	R\$ 23.009	R\$ 23.168	0.306	0.307	R\$ 75.179	R\$ 76.505

Na comparação do afatinibe em relação às demais drogas, a mesma mostra-se uma opção dominante em relação a erlotinibe, gefitinibe e ramipirumabe + docetaxel. É mais efetiva, porém mais cara do que o docetaxel, e é menos efetiva, porém a um custo inferior ao do nivolumabe.

Considerando um limiar de custo efetividade de 1x o PIB per capita (R\$ 32.747), o afatinibe pode ser considerado custo-efetivo em relação ao docetaxel. Da mesma forma, o afatinibe possui uma razão de custo-efetividade incremental menor do que 3x o PIB per capita quando comparado com o tratamento de suporte, sendo custo-efetivo de acordo com esse parâmetro. Contudo, não é adequado comparar sua razão de custo-efetividade com o tratamento de suporte, uma vez que há tratamentos quimioterápicos cobertos pelo rol da ANS para a indicação proposta.

Em análises de sensibilidade univariadas, apresentadas em diagramas de tornado nas figuras 4 e 5, tentamos explorar os fatores que mais influenciam nos resultados modelados para o afatinibe em comparação ao docetaxel, para custos e AVAQs incrementais respectivamente. Como podemos observar, a maior variabilidade do modelo encontra-se em relação às estimativas de efeito para sobrevida livre de progressão e para sobrevida global, devido em especial à imprecisão das estimativas

derivadas de comparações indiretas, na ausência de estudos comparando as drogas cabeça a cabeça.

Figura 4: Diagrama de Tornado para a comparação entre Afatinibe e Docetaxel em relação a custos incrementais

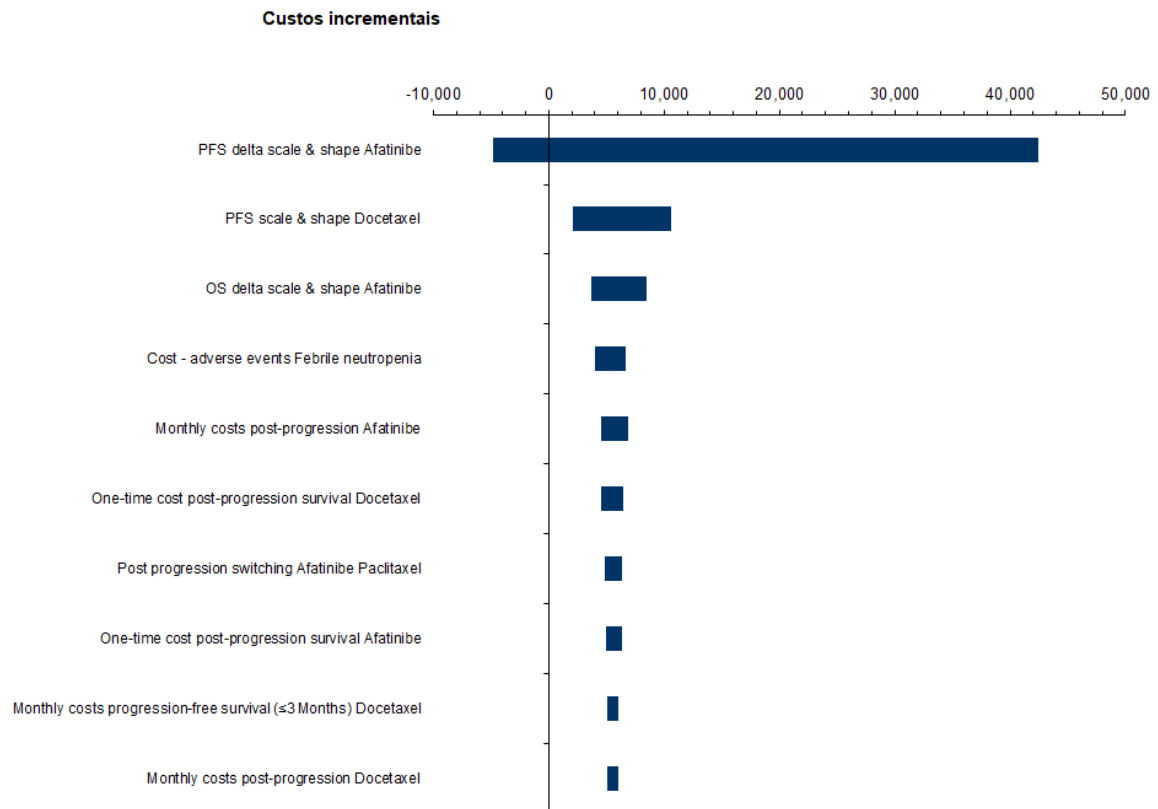
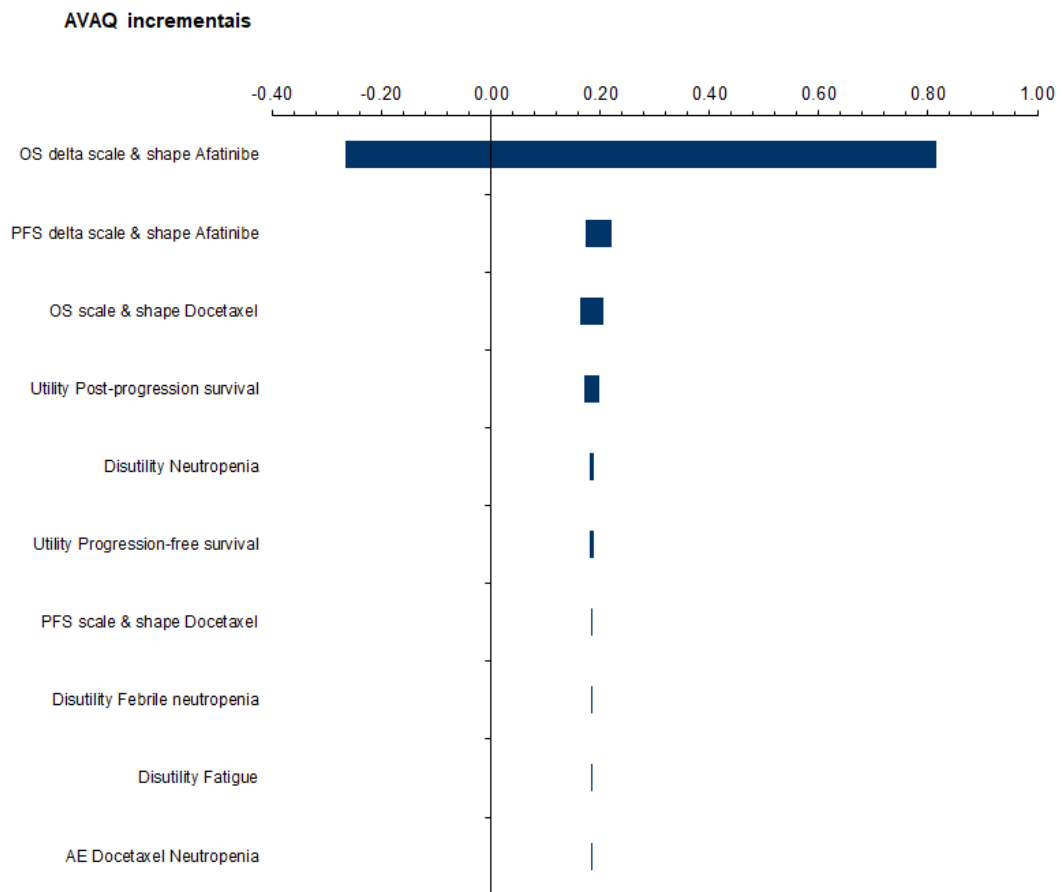


Figura 5: Diagrama de Tornado para a comparação entre Afatinibe e Docetaxel em relação a AVAQs incrementais



Seguindo as recomendações das Diretrizes de Avaliações Econômicas do Ministério da Saúde, ranqueamos as alternativas quimioterápicas em função do custo e realizamos o cálculo da RCUI, sempre comparando a alternativa anterior de menor custo e maior benefício. Os resultados estão apresentados na tabela 21.

Tabela 21: Razão de custo utilidade incremental considerando as múltiplas estratégias como competitivas.

Comparação	Custos incrementais		AVAQs incrementais		Custo-utilidade incremental	
	Análise determinística	Análise probabilística	Análise determinística	Análise probabilística	Análise determinística	Análise probabilística
<b>Afatinibe</b> vs. Docetaxel	R\$ 5.531	R\$ 5.666	0.185	0.181	R\$ 29.915	R\$ 31.306
<b>Erlotinibe</b> vs. Afatinibe	R\$ 3.989	R\$ 4.037	-0.137	-0.143	Maior custo e menor efetividade (Erlotinibe dominado)	
<b>Gefitinibe</b> vs. Afatinibe	R\$ 5.081	R\$ 4.978	-0.220	-0.216	Maior custo e menor efetividade (Gefitinibe dominado)	
<b>Ram + docetaxel</b> vs. Afatinibe	R\$ 254.670	R\$ 258.561	-0.123	-0.122	Maior custo e menor efetividade (Ramucirumabe+Docetaxel dominado)	
<b>Nivolumabe</b> vs. Afatinibe	R\$ 373.089	R\$ 373.918	0.215	0.231	R\$ 1.735.298	R\$ 1.618.693

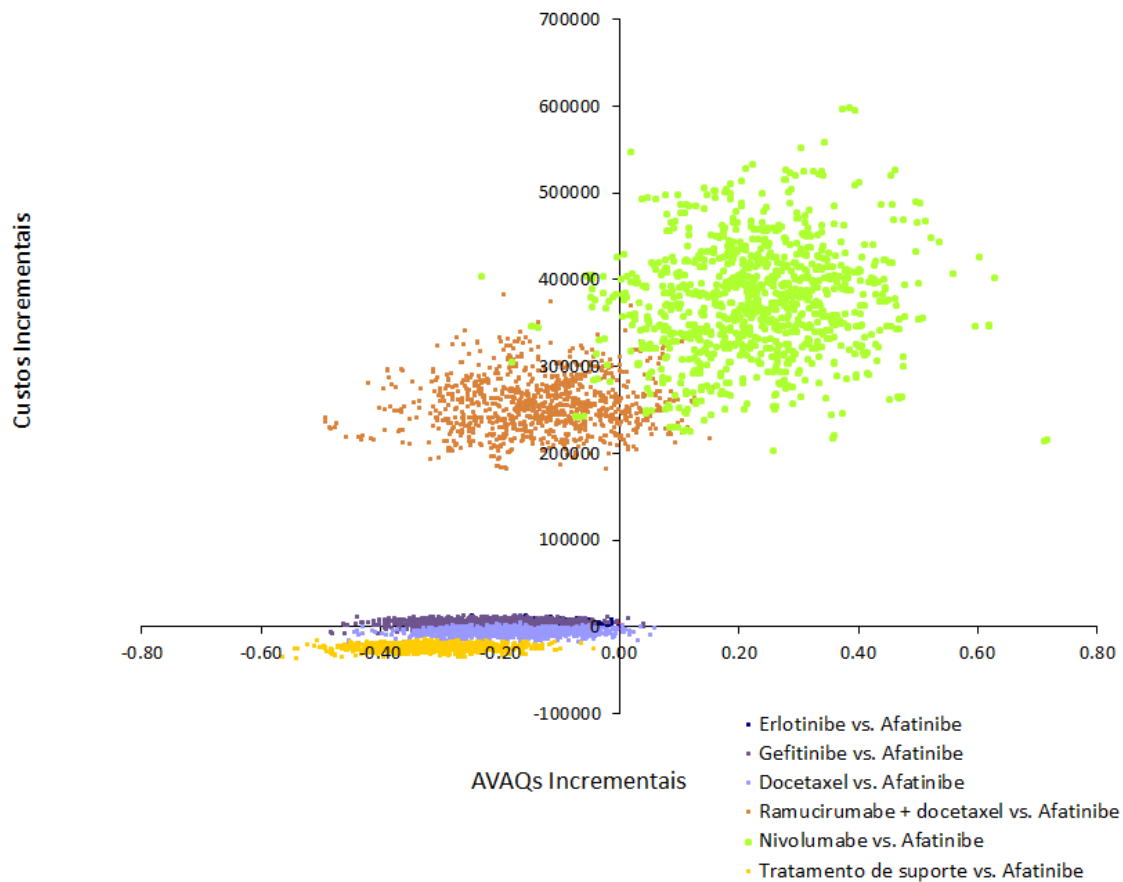
Custos e AVAQs aplicando taxa de desconto de 5% ao ano.

Assim, permanece a RCUI para o Afatinibe sendo de R\$ 29.915/AVAQ, comparado ao docetaxel. O comparador para o nivolumabe, nessa abordagem, passa a ser o afatinibe; o nivolumabe é mais efetivo, contudo a um custo incremental de R\$ 1.735.298/AVAQ. Assim, considerando um limiar de disposição a pagar da ordem de 1 a 3x o PIB per capita brasileiro (R\$ 32.747 a R\$ 98.241) por AVAQ, o afatinibe consiste em alternativa custo-efetiva (custo de 0,9xPIB / AVAQ), enquanto o nivolumabe é bastante superior a esse limiar (52,6xPIB / AVAQ).

Complementarmente, plano de custo-efetividade foi gerado a partir da análise probabilística, o qual é apresentado na figura 6. Como pode ser observado, o nivolumabe está associado a maior benefício, contudo resulta de custos consistentemente mais elevados em relação às demais alternativas, com praticamente todas as simulações repercutindo em um custo pelo menos R\$ 200.000 superior ao afatinibe (ICr95% R\$ 268.363 a 508.095). O Afatinibe possui consistente melhor benefício do que docetaxel, afatinibe e gefitinibe, contudo a um custo semelhante. Especificamente em relação ao docetaxel, o custo incremental absoluto do afatinibe é raramente superior a R\$ 15.000, sendo por vezes mais barato do que o docetaxel em algumas simulações (ICr95% -R\$ 582 a +R\$ 12.303)

Em relação ao ramucirumabe + docetaxel, o afatinibe possui simulações discretamente superiores em efetividade, contudo o seu custo é consistentemente muito inferior.

Figura 6: Plano de custo-efetividade



#### 4.3. Razão de custo-utilidade desconsiderando custos associados à terceira linha de tratamento

Importante salientar que os maiores custos totais com o afatinibe em relação ao docetaxel são devido ao maior período de vida e de tratamento do paciente, uma vez que o custo da intervenção é inferior com o afatinibe, além dos seus custos com monitoramento e com eventos adversos. Adicionalmente, fomos conservadores e simulamos que 35% dos pacientes do grupo afatinibe receberiam docetaxel como terceira linha de tratamento, incorrendo em custos adicionais; por outro lado, nenhum paciente do grupo docetaxel seria submetido a essa terapia (tabela 11). Nesse caso o custo de tratamento diminuiria para o afatinibe, erlotinibe, gefitinibe e nivolumabe, permanecendo igual para as demais intervenções.

A diferença de custos entre esses dois cenários é apresentada na tabela 22. As RCUI desconsiderando o tratamento de terceira linha são apresentadas na tabela 23.

Tabela 22: Custos totais em cenários com e sem os custos relacionados ao tratamento de terceira linha

<b>Intervenção</b>	<b>Custos totais (considerando tratamento de terceira linha)</b>	<b>Custos totais (desconsiderando tratamento de terceira linha)</b>
Afatinibe	R\$ 26.448	R\$ 21.410
Docetaxel	R\$ 20.918	R\$ 20.918
Erlotinibe	R\$ 30.438	R\$ 25.471
Gefitinibe	R\$ 31.530	R\$ 26.873
Nivolumabe	R\$ 399.538	R\$ 394.744
Ramucirumabe + docetaxel	R\$ 281.118	R\$ 281.118
Tratamento de suporte	R\$ 3.439	R\$ 3.439

Tabela 23: Razão de custo utilidade incremental, desconsiderando os custos relacionados ao tratamento de terceira linha.

<b>Comparação</b>	<b>Custos incrementais</b>		<b>AVAQs incrementais</b>		<b>Custo-utilidade incremental</b>	
	<i>Análise determinística</i>	<i>Análise probabilística</i>	<i>Análise determinística</i>	<i>Análise probabilística</i>	<i>Análise determinística</i>	<i>Análise probabilística</i>
<b>Afatinibe vs. Docetaxel</b>	R\$ 492	R\$ 455	0.185	0.178	R\$ 2.662	R\$ 2.550
<b>Erlotinibe vs. Afatinibe</b>	R\$ 4.061	R\$ 3.973	- 0.137	- 0.143	Maior custo e menor efetividade (Erlotinibe dominado)	
<b>Gefitinibe vs. Afatinibe</b>	R\$ 5.463	R\$ 5.248	- 0.220	- 0.220	Maior custo e menor efetividade (Gefitinibe dominado)	
<b>Ram + docetaxel vs. Afatinibe</b>	R\$ 259.708	R\$ 261.654	- 0.123	- 0.130	Maior custo e menor efetividade (Ramucirumabe+Docetaxel dominado)	
<b>Nivolumabe vs. Afatinibe</b>	R\$ 373.333	R\$ 373.068	0.215	0.229	R\$ 1.736.432	R\$ 1.629.118

Custos e AVAQs aplicando taxa de desconto de 5% ao ano.

Nesse caso, observe que a RCUI com o afatinibe em relação ao docetaxel é de apenas R\$ 2.662 por AVAQ, representando cerca de 10% do valor do PIB per capita.

#### 4.4. Razão de custo-efetividade incremental (anos de vida ganhos)

Os AVAQs representam medida mais completa de efetividade, uma vez que ponderam o tempo de vida para a qualidade de vida associado ao estado de saúde vigente. Por outro lado, também é importante avaliar os custos relacionados ao ganho absoluto de



tempo de vida. Na tabela 24 apresentamos as razões de custo-efetividade incrementais para anos de vida ganhos (AVGs).

Tabela 24: Razão de custo efetividade incremental em termos de AVG, desconsiderando os custos relacionados ao tratamento de terceira linha.

Comparação	Custos incrementais		AVGs incrementais		Custo-efetividade incremental	
	<i>Análise determinística</i>	<i>Análise probabilística</i>	<i>Análise determinística</i>	<i>Análise probabilística</i>	<i>Análise determinística</i>	<i>Análise probabilística</i>
<b>Afatinibe</b> vs. Docetaxel	R\$ 5.531	R\$ 5.526	0.304	0.290	R\$ 18.196	R\$ 19.058
<b>Erlotinibe</b> vs. Afatinibe	R\$ 3.989	R\$ 4.025	- 0.218	- 0.225	Maior custo e menor efetividade (Erlotinibe dominado)	
<b>Gefitinibe</b> vs. Afatinibe	R\$ 5.081	R\$ 5.240	- 0.379	- 0.366	Maior custo e menor efetividade (Gefitinibe dominado)	
<b>Ram + docetaxel</b> vs. Afatinibe	R\$ 254.670	R\$ 256.006	- 0.197	- 0.189	Maior custo e menor efetividade (Ramucirumabe+Docetaxel dominado)	
<b>Nivolumabe</b> vs. Afatinibe	R\$ 373.089	R\$ 372.685	0.290	0.325	R\$ 1.286.513	R\$ 1.154.183

Custos e AVGs aplicando taxa de desconto de 5% ao ano.

Nessa análise, o afatinibe segue com dominância sobre o erlotinibe, o gefitinibe e o ramucirumabe + docetaxel. A RCEI em relação ao docetaxel é de R\$ 18.196/AVG, decorrente de um custo incremental de cerca de R\$ 5.500 para um ganho aproximado de 0,3 anos de vida (quatro meses). Essa razão de custo-efetividade incremental é equivalente a cerca de 0,6x o PIB per capita brasileiro, podendo ser considerado custo-efetivo para os parâmetros estabelecidos.

O nivolumabe está associado a um custo incremental de cerca de R\$ 370.000 frente ao afatinibe, levando a um ganho aproximado de 0,3 anos de vida (quatro meses). Como resultante, há uma RCEI de R\$ 1.286.513/AVG (39x o PIB per capita brasileiro), que não pode ser considerado custo-efetivo frente aos parâmetros estabelecidos.

Na razão de custo-efetividade simples, comparando o afatinibe ao tratamento de suporte, há um ganho de 0,485 anos de vida associado a um custo incremental de R\$ 23.009 no período, resultado em uma razão de custo-efetividade simples de R\$ 47.491 reais, cerca de 1,5x o PIB per capita brasileiro.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O modelo realizado abordou a custo-efetividade do afatinibe na segunda linha de tratamento do CPNPC escamoso avançado. O modelo representou o cenário ao qual está sendo proposto a cobertura na saúde suplementar brasileira, que é especificamente na progressão após regime quimioterápico com platina.

O modelo foi abrangente e se propôs a avaliar as diferentes alternativas terapêuticas disponíveis, considerando tanto as alternativas cobertas e não cobertas pelo rol da ANS para o propósito em questão. O modelo realizado utilizou as evidências apresentadas na parte I do relatório de pedido de cobertura do medicamento, e considerou algumas premissas conservadoras como, por exemplo, a escolha da alternativa de imunoterapia de menor custo (nivolumabe), cálculo de razão de custo-utilidade incremental como resultado principal e consideração de custos relacionados aos eventos adversos e à terceira linha de tratamento. Além disso, o modelo seguiu as recomendações das diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde, adaptando os princípios de custeio para a perspectiva da saúde suplementar.

Entre os tratamentos ativos, o docetaxel possui menor custo total, seguido pelo afatinibe. Importante salientar que o custo mensal de tratamento com o afatinibe é menor do que o custo mensal de tratamento com o docetaxel. O custo mensal direto relacionado ao medicamento e à sua administração é de R\$ R\$ 4.898,41 com o afatinibe e de R\$ 6.487,14 com o docetaxel. Contudo, o fato da sobrevida ser maior com o uso do afatinibe resulta em um maior custo absoluto para este medicamento.

A RCUI do afatinibe em relação ao docetaxel é de aproximadamente R\$ 30.000/AVAQ e a RCEI é de cerca de 18.000/AVG, em ambos os casos inferior ao PIB per capita brasileiro (R\$ 32.747 em 2018), sendo custo-efetivo de acordo com os critérios estabelecidos. Comparado ao docetaxel, o modelo demonstrou um ganho absoluto de 0,185 AVAQs e de 0,304 AVGs (4 meses).

O afatinibe consistiu em alternativa dominante quando comparada com o erlotinibe, o gefitinibe e o ramacicumabe + docetaxel, possuindo menor custo absoluto e maior efetividade. Em relação ao nivolumabe, a imunoterapia foi superior ao afatinibe (0,215 AVAQs e 0,215 AVGs), contudo associado a um incremento na ordem de R\$ 370.000 nos custos totais. Como resultante, frente ao afatinibe, possui uma RCUI de R\$ 1,7 milhões/AVAQ e uma RCEI de R\$ 1,2 milhões/AVG, que não pode ser considerada custo-efetiva uma vez que excede em 40 a 60 vezes o PIB per capita brasileiro.

A maior limitação do modelo é relacionada a incerteza sobre os parâmetros de efetividade, uma vez que a maioria dos parâmetros foram obtidos a partir de metanálise de comparação indireta. Contudo, na ausência de estudos cabeça a cabeça comparando as intervenções de interesse, utilizamos as melhores evidências disponíveis. Um outro

ponto importante de mencionar é a ausência de comparação com o pembrolizumabe e o atezolizumabe, entretanto, por essas imunoterapias serem mais caras do que o nivolumabe, e as RCEI e RCUI do nivolumabe serem muito superiores aos limiares de disposição a pagar estabelecidos, mesmo se essas opções apresentarem benefícios maiores dificilmente serão custo-efetivos.

Assim, entendemos que o afatinibe é uma alternativa custo-efetiva frente ao docetaxel para a condição proposta. O nivolumabe, apesar de ser uma alternativa mais efetiva, não é custo-efetiva em nosso meio devido aos altos custos associados ao medicamento.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. 2014.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer, Version 1.2019. October 19, 2018.
3. Sambrook, J., et al., Cost-effectiveness evaluation of afatinib for advanced squamous non-small cell lung cancer: Technical report and user guide 2016: Não publicado - Fornecido pela Boehringer Ingelheim.
4. Fleeman N, Bagust A, Beale S, et al. Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: A Single Technology Appraisal. 2013; <https://njl-admin.nihr.ac.uk/document/download/2006157>. Acessado em 11 de abril de 2019.
5. Sambrook, J., et al., Network meta-analysis of afatinib versus other treatments for previously treated advanced squamous non-small cell lung cancer patients. 2016: Não publicado - Fornecido pela Boehringer Ingelheim.
6. IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade 2017. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>. Acessado em 10 de março de 2019.
7. Soria, J.C., et al., Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol, 2015. **16**(8): p. 897-907.
8. Garon, E.B., et al., Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet, 2014. **384**(9944): p. 665-73.
9. Brahmer, J., et al., Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med, 2015. **373**(2): p. 123-35.
10. Aguiar, P.N., Jr., et al., Cost-effectiveness of Osimertinib in the First-Line Treatment of Patients With EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncol, 2018. **4**(8): p. 1080-1084.
11. NICE. Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA181]. 23 de setembro de 2009. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta181>
12. Lewis, G., et al., Cost-effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the United Kingdom. J Int Med Res, 2010. **38**(1): p. 9-21.
13. Nafees, B., et al., Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes, 2008. **6**: p. 84.
14. Santoni, N.B., et al., Custo-efetividade do afatinibe versus pemetrexede associado a cisplatina, erlotinibe e gefitinibe no tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células localmente avançado ou metastático, com mutação do receptor do fator de crescimento epidermoide (EGFR+), na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar do Brasil. J Bras Econ Saúde, 2017. **9**(1): p. 73-82.
15. Costa G, Thuler LC, Ferreira CG. Epidemiological changes in the histological subtypes of 35,018 non-small-cell lung cancer cases in Brazil. Lung Cancer. 2016 Jul;97:66-72.