

Custo-efetividade do erlotinibe comparado ao gefitinibe para CPNPC com mutações *EGFR* no Inca

Cost-effectiveness of erlotinib compared to gefitinib for NSCLC with EGFR mutations at the Inca

Juliana de Oliveira Miguel¹, Luiz Henrique de Lima Araujo², Rodrigo Saar da Costa³

DOI: 10.21115/JBES.v12.n1.p8-15

Palavras-chave:

avaliação de custo-efetividade, neoplasias pulmonares, proteínas tirosina quinases

Keywords:

cost-effectiveness evaluation, lung neoplasms, protein tyrosine kinases

RESUMO

Objetivo: O câncer de pulmão (CP), segundo dados da Organização Mundial de Saúde, é a neoplasia mais frequente e mais letal em homens e a segunda nas mulheres em todo o mundo. O CP compreende vários tipos histológicos, incluindo câncer de pulmão de pequenas células e os diferentes tipos de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC). Esse subtipo representa cerca de 80% dos casos e compreende principalmente o adenocarcinoma. A terapia de escolha para tratamento de CPNPC com mutação no receptor do fator de crescimento epidérmico (*EGFR*) são os inibidores de tirosina quinase (ITKs), como erlotinibe e gefitinibe. Neste artigo avaliamos o custo-efetividade do erlotinibe comparado ao gefitinibe no tratamento de CPNPC. **Métodos:** Foi realizada uma análise de custo-efetividade sob a perspectiva de um hospital federal do Sistema Único de Saúde (SUS). Em um modelo de árvore de decisão, foram aplicados os desfechos de efetividade e segurança dos ITKs. Os dados clínicos foram extraídos de prontuários e os custos diretos, consultados em fontes oficiais do Ministério da Saúde. **Resultados:** O custo de 10 meses de tratamento, englobando o valor dos ITKs, procedimentos e manejo de eventos adversos, foi de R\$ 63.266,76 para o erlotinibe e de R\$ 39.594,72 para o gefitinibe. Os medicamentos apresentaram efetividade estatisticamente equivalente e diferença estatisticamente significativa para o desfecho de segurança, no qual o gefitinibe obteve melhor resultado. **Conclusão:** O gefitinibe, nesse contexto, é a tecnologia dominante quando os custos de tratamento são associados aos de manejo de eventos adversos.

ABSTRACT

Objective: According to the World Health Organization (WHO), lung cancer (LC) is the most common and lethal neoplasm in men and the second most common in women worldwide. The LC comprises several histological types, including small cell lung cancer and the different types of non-small cell lung cancer (NSCLC). This subtype represents about 80% of the cases and mainly comprises adenocarcinoma. The therapy of choice for epidermal growth factor receptor (*EGFR*) mutant NSCLC are tyrosine kinase inhibitors (TKI), like erlotinib and gefitinib. In this article, we evaluate the cost-effectiveness of erlotinib in comparison to gefitinib. **Methods:** A cost-effectiveness analysis was performed from the perspective of a *Sistema Único de Saúde* (SUS) federal hospital. In a decision tree model, the effectiveness and safety outcomes of TKIs were applied. The clinical data were extracted from the medical records and the direct costs consulted in official sources of the Ministry of Health. **Results:** The cost of 10 months of processing, encompassing the TKI value, procedures and resources of adverse events was R\$ 63.266,76 for the year and R\$ 39.594,72 for gefitinib. Forging cards have equal and statistically significant effectiveness for the safety outcome. **Conclusion:** Gefitinib, in this context, is a dominant technology when process costs are associated with those of managing adverse event

Recebido em: 14/01/2020. Aprovado para publicação em: 16/03/2020.

1. Farmacêutica, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Hospital do Câncer I – Serviço de Farmácia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Médico Oncologista, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Pesquisa, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3. Tecnologista Farmacêutico, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Hospital do Câncer I – Serviço de Farmácia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca).

Congressos: Este trabalho não foi apresentado em nenhum congresso.

Financiamento: Não foi recebida nenhuma fonte de financiamento.

Autor correspondente: Rodrigo Saar da Costa. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Hospital do Câncer I – Serviço de Farmácia, 7º andar. Praça Cruz Vermelha, 23, Centro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 20230-130. Telefone: +55 (21) 99654-8981. E-mail: saarrc@gmail.com

Introdução

Com base nas estimativas mundiais realizadas pelo projeto Globocan, em 2018, o câncer de pulmão (CP) é a neoplasia mais frequente (2,09 milhões de casos) e o primeiro com maior letalidade (1,76 milhão) por câncer no mundo (Ferlay *et al.*, 2019). Atualmente no Brasil, segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca), para cada biênio 2018-2019, o CP é o segundo mais incidente nos homens (18.740 novos casos) e o quarto mais incidente nas mulheres (12.530 novos casos), exceto câncer de pele não melanoma (Inca, 2017).

O CP compreende vários tipos histológicos, incluindo câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e os diferentes tipos de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC). O CPNPC representa cerca de 80% dos casos e compreende principalmente o adenocarcinoma, o carcinoma de células escamosas e o carcinoma de grandes células (Novaes *et al.*, 2008).

Nos últimos anos, os esforços se direcionaram para um melhor entendimento do processo de carcinogênese do CPNPC, a fim de otimizar o desenvolvimento de novas terapias e melhorar os resultados do tratamento. Nesse contexto, a descoberta dos chamados biomarcadores moleculares tornou-se um marco na história da oncologia clínica. Biomarcadores são específicos para cada tipo de tumor ou dos pacientes, passíveis de mensuração de suas características biológicas, patológicas, ou ainda padrões de resposta a uma intervenção (Capelozzi, 2009).

O receptor do fator de crescimento epidérmico (*EGFR*) é um proto-oncogene frequentemente mutado em adenocarcinomas pulmonares. Esse gene codifica um receptor de membrana regulado por ligantes que controlam eventos como proliferação celular entre outras funções. Mutações sensibilizantes de *EGFR* levam à ativação constitutiva da sua atividade quinase e fosforilação de vias de sinalização, mesmo na ausência de estímulo dos ligantes ou perda dos domínios extracelulares. Essa ativação resulta ultimamente em proliferação, invasão e metastatização (Lopes *et al.*, 2015).

Uma revisão sistemática de Paz-Ares *et al.* foi realizada com o objetivo de avaliar a eficácia de sobrevida livre de progressão (SLP) de inibidor de tirosina quinase (ITK) e quimioterapia para o tratamento de pacientes com CPNPC *EGFR* mutação positiva (MuT+). Um total de 54 estudos enquadrou-se nos critérios de inclusão: 12 para erlotinibe (365 pacientes), 39 para gefitinibe (1.069 pacientes) e 9 para quimioterapia (375 pacientes), com alguns estudos relatando dados de utilização de mais de um tratamento. A mediana reunida da SLP para qualquer linha de tratamento de erlotinibe para *EGFR* MuT+ foi de 13,2 meses [intervalo de confiança (IC) de 95%: 12,0-14,7] versus gefitinibe, com 9,8 meses (IC de 95%: 9,2-10,4), e quimioterapia 5,9, com meses (IC de 95%: 5,3-6,5) (Paz-Ares *et al.*, 2010).

Em 2006, o erlotinibe, foi a primeira terapia-alvo para o CPNPC avançado aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no país. Posteriormente, o gefitinibe, em 2010, e o afatinibe em 2016, também inibidores de *EGFR*, receberam a aprovação dessa agência, todos com algum retardo de tempo em relação a outros países – disponível no site: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Somente em novembro de 2013, tendo como base as recomendações dos relatórios da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), foram incorporados, após consulta pública, o gefitinibe e o erlotinibe, quimioterápicos orais para o tratamento paliativo do CPNPC avançado no Sistema Único de Saúde (SUS). Nesse relatório, foram considerados dados de custo-efetividade, a partir de modelos de Markov, os quais foram desenvolvidos com base em estudos clínicos randomizados (Brasil, 2013a; Brasil, 2013b).

Essa comissão, assistida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde (MS) nas atribuições relativas a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. De acordo com a publicação em 2014, pelo MS, de "Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica", ainda não foi estabelecido um limite de custo-efetividade para a incorporação de novas tecnologias nessa área, como existe, por exemplo, no Reino Unido (Brasil, 2014).

Embora alguns estudos recentes abordem o uso de recursos e o custo no tratamento do CP no Brasil (Baltotto *et al.*, 2018; Knust *et al.*, 2017), ainda não foram realizados estudos de custo-efetividade com dados de mundo real, isto é, de um serviço nesse contexto brasileiro, e com os ITKs. Os custos associados à aprovação desses medicamentos na prática clínica diária têm alto impacto no orçamento dos sistemas de saúde, principalmente no âmbito público, podendo levar a uma maior restrição de acesso. Por isso, este estudo tem como objetivo mostrar uma análise de custo-efetividade no tratamento com erlotinibe e gefitinibe em pacientes diagnosticados com CPNPC avançado no Inca.

Métodos

Trata-se de uma análise econômica completa do tipo custo-efetividade baseada em modelagem, usando dados primários coletados retrospectivamente, realizado em um hospital federal do SUS especializado em oncologia. A população-alvo foi de pacientes diagnosticados com CPNPC avançado com mutação sensibilizante ao *EGFR*.

Foram incluídos no estudo pacientes maiores de 18 anos que fizeram tratamento com erlotinibe entre setembro de 2012 e agosto 2015 e com gefitinibe entre janeiro de 2015 e fevereiro de 2018, período que compreende a data inicial de uso na instituição das tecnologias analisadas, embora tenham sido padronizadas anos antes. O intervalo entre as tecnologias

é devido à mudança na conduta da instituição onde houve a substituição do erlotinibe pelo gefitinibe em 2015. Foram excluídos os pacientes que utilizaram um dos medicamentos para indicação que não fosse CPNPC ou com diagnóstico de outra neoplasia maligna exceto câncer de pele não melanoma. Também foram excluídos pacientes que utilizaram ambos os ITKs ou com informações incompletas em prontuário. A perspectiva adotada no estudo foi para um órgão público prestador de serviços de saúde.

O gefitinibe foi padronizado na instituição em 2013, como alternativa ao erlotinibe, que já era padronizado desde 2009, motivado pelos resultados de um ensaio clínico randomizado de fase III – IPASS (Fukuoka *et al.*, 2011). O esquema de tratamento utilizado para o erlotinibe foi de 150 mg e o do gefitinibe foi de 250 mg por dia durante 30 dias sem intervalo. Ambos os tratamentos têm alta taxa de adesão pelos pacientes da instituição.

O horizonte temporal desta análise foi de 10 meses, compatível com a proposta de modelo adotado e consistente com o tempo médio de SLP registrado na literatura (Fukuoka *et al.*, 2011; Rosell *et al.*, 2012). Não foi necessário usar taxa de desconto, em virtude do estreito horizonte temporal.

Foi selecionada como desfecho de efetividade uma mediana de SLP de, no mínimo, 10 meses e como de segurança a frequência e o grau de eventos adversos. A maneira como são descritos os eventos adversos em bulas, protocolos e manuais clínicos, geralmente divididos pelos efeitos do medicamento nos diferentes sistemas do organismo, não seria aplicável ao modelo, devido à extensa variedade dos eventos ocorridos. Diante disso, foram adotadas duas categorias de avaliações (clínicos e hematológicos/laboratoriais) que agruparam os eventos de sistemas afins para tornar possível sua aplicabilidade ao modelo, gerando uma frequência de ocorrência desses eventos e um custo único para cada uma delas. Após o início do tratamento, os desfechos foram extraídos de registros em prontuário médico. Para o cálculo da efetividade (E) das tecnologias, foi considerado o número de pacientes com probabilidade de progressão da doença em menos de 10 meses. (P). Onde: $E = (1 - P)$ (Fukuoka *et al.*, 2011; Rosell *et al.*, 2012).

Os eventos adversos foram graduados de acordo com o manual *Common Terminology Criteria for Adverse Events* versão 5.0 (CTCAE, 2017). Os dados clínicos foram coletados dos prontuários dos pacientes em tratamento ambulatorial no hospital durante o período citado, assim como informações epidemiológicas com relação a sexo, idade, data de diagnóstico, início e término do tratamento, *status* de tabagismo, histórico familiar, presença de comorbidades, diagnóstico histológico, *performance status*, tipo e genes de mutação, realização de tratamento anterior, sítios metastáticos, data de progressão de doença e óbito.

Foram assumidos como custos os reembolsos do SUS referentes aos procedimentos (consultas, exames laboratoriais e

de imagem, internação e visitas ao serviço de emergência) e o preço de compra dos medicamentos, tanto os ITKs quanto os medicamentos de suporte para manejo de eventos adversos. Os valores dos procedimentos foram consultados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses, Materiais e Medicamentos Especiais (SIGTAP) na competência de 2018 (Brasil, 2018). O preço dos medicamentos foi consultado na base de dados de compras oficial do MS considerando os preços de aquisição das licitações ocorridas no ano de 2017, disponível no *site* www.comprasnet.com.br.

A partir da coleta de dados dos desfechos, foi construída uma árvore de decisão, com inserção das probabilidades relativas a cada categoria de eventos associadas aos seus custos. Os pressupostos estruturais adotados para o emprego do modelo assumiram a não progressão da doença no período de 10 meses, e a ordem de ocorrência dos eventos adversos é aleatória e não interfere na análise. A ordem de disposição das categorias de eventos no modelo segue o impacto causado nos custos.

Foi realizada análise de sensibilidade univariada de forma determinística, a partir da variação dos custos dos medicamentos e do grau de incertezas da gravidade dos desfechos (Secoli *et al.*, 2010). Foram propostos dois cenários que tinham como objetivo avaliar variações dos custos dos medicamentos e/ou agravamento dos desfechos primários avaliados. Não foi realizada análise de sensibilidade probabilística, do tipo Monte Carlo, nem construído o diagrama de Tornado.

As características dos pacientes foram avaliadas e comparadas usando o programa estatístico Prisma versão 6.01 e aplicando o teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas e o teste Fisher para as variáveis categóricas. As variáveis SG e SLP foram avaliadas pela análise de Kaplan-Meier com o teste de *log-rank* no programa estatístico SPSS 20.0. Os sujeitos foram censurados quando na data de término do estudo não tivesse ocorrido progressão da doença, por ainda estarem vivos ou por perda de seguimento.

Para a determinação de SG, foi verificado o tempo entre o diagnóstico e a morte por qualquer causa, e de SLP, o tempo decorrido entre o início do tratamento e a progressão objetiva do tumor refletida por crescimento tumoral, metástase ou aumento de lesões metastáticas que estejam confirmados por exames de imagem ou morte (Machado *et al.*, 2010).

Para controlar o potencial confundimento na associação entre os fatores prognósticos e os desfechos, foram utilizadas as técnicas de pareamento e análise estratificada de subgrupos. O *software* utilizado para construção do modelo foi Microsoft Excel® 2010. A unidade monetária foi o real (R\$). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer sob o CAAE: 68543617.3.0000.5274. A pesquisa não recebeu financiamento para sua realização.

Resultados

Dos 174 pacientes que tinham registro de retirada de medicamento para tratamento de CPNPC na farmácia ambulatorial, 109 foram de erlotinibe e 65 de gefitinibe, desde a data em que foram padronizados na instituição. Foi selecionada uma amostra de conveniência para minimizar o viés temporal; dessa forma, utilizou-se uma ordem cronológica regressiva do grupo do erlotinibe e cronológica progressiva do grupo do gefitinibe, mantendo um período próximo entre as duas tecnologias. No grupo do erlotinibe, foram excluídos 26 pacientes (16 com apenas um mês de tratamento, 6 utilizaram ambas terapias do estudo, 1 paciente saiu para se tratar fora do Inca, 1 prontuário

não localizado, 1 paciente com dois tumores primários e 1 paciente menor de 18 anos). Já no grupo do gefitinibe, foram excluídos 18 pacientes (6 pacientes utilizaram ambas as terapias, 5 pacientes com apenas um mês de tratamento, 4 pacientes com dois tumores primários, 1 paciente saiu para se tratar fora do Inca e 1 paciente em que o CP era metástase). Dessa forma, foram mantidos 83 pacientes do grupo do erlotinibe e 47 pacientes do grupo do gefitinibe, sendo coletados de 28 a 24 prontuários, respectivamente, e a seleção compreendeu o período de substituição do erlotinibe para o gefitinibe.

De acordo com os dados da Tabela 1, a idade mediana foi de 61 e 60 anos para o erlotinibe e o gefitinibe, respectiva-

Tabela 1. Características clínico-demográficas dos pacientes

	Erlotinibe	Gefitinibe
Total de pacientes	28	24
Gênero (%)		
Feminino	66,7	60,7
Masculino	33,3	39,3
Idade mediana	61	60
Cor (%)		
Branca	50,0	58,3
Parda	28,6	33,3
Negra	21,4	8,3
Status tabagismo (%)		
Não fumante	50,0	45,8
Ex-fumante	32,1	41,7
Fumante	17,9	12,5
Histórico familiar de câncer (%)	53,6	41,7
Pacientes com comorbidades (%)	64,3	45,8
Subtipo histológico (%)		
Adenocarcinoma	96,4	95,8
Carcinoma escamocelular	3,6	4,2
Estadiamento (%)		
IVB	92,9	87,5
IIIB	0,0	8,3
IIIA	7,1	4,3
Performance Status (%)		
PS 0	3,6	16,7
PS 1	67,9	66,7
PS 2	25,0	16,7
PS 3	3,6	0,0
No total de sítios metastáticos (%)		
1 sítio	53,6	58,3
2 sítios	39,2	29,2
4 sítios	0,0	4,2

	Erlotinibe	Gefitinibe
Total de pacientes	28	24
Sítios metastáticos (%)		
Pleura	28,6	33,3
Sistema nervoso central	17,9	25,0
Osso	25,0	25,0
Pulmão	25,0	16,7
Linfonodo	14,3	12,5
Fígado	7,1	8,3
Linfonodo cervical	7,1	4,2
Rim	0,0	4,2
Arcos costais	3,6	0,0
Couro cabeludo	3,6	4,2
Tipo de mutação (%)		
Clássica	53,6	87,5
Rara	32,1	8,3
Incomum	3,6	4,2
Desconhecida	10,7	0,0
Mutação (%)		
Deleção do éxon 19	25,0	62,5
L858R	28,6	25,0
G719X	3,6	8,3
Deleção do éxon 19 e T790M	3,6	4,2
L703P	7,1	0,0
Outros*	21,6	0,0
Desconhecido	10,7	0,0
Quimioterapia (%)		
QT prévia ao TTO	50,0	45,8
QT prévia e pós-TTO	32,1	29,2
Não fez QT	14,3	20,8
QT pós-TTO	3,6	4,1

mente. Ambos os grupos tiveram uma maior população do sexo feminino, com cerca de 60%. Houve predominância de pacientes brancos nos dois grupos, com cerca de 50%, porém o grupo do erlotinibe teve maior população de negros, com 21,4% em comparação a 8,3% do gefitinibe.

Mais de 50% nos dois grupos apresentam apenas um sítio metastático e os três mais frequentes foram pleura, sistema nervoso central e osso.

Ao analisar os tipos de mutações, a categoria de clássicas foi predominante tanto no grupo do erlotinibe como do gefitinibe, com 57,1% e 87,5%, respectivamente. O grupo do erlotinibe apresentou 31,1% nas mutações raras, enquanto o gefitinibe teve 8,3%. Nas mutações incomuns, um paciente de cada grupo apresentou esse tipo de mutação.

A sobrevida global das tecnologias avaliadas foi de 20 meses ($\pm 2,9$) para o grupo do erlotinibe e de 21,5 meses ($\pm 3,3$) para o grupo do gefitinibe. A mediana de SLP no grupo do erlotinibe foi de 7,5 ($\pm 1,5$) meses e de 9,5 ($\pm 1,6$) meses para o gefitinibe (Tabela 2). Foi encontrada uma diferença de efetividade entre os medicamentos, com 39% de probabilidade de não progressão de doença em 10 meses para o erlotinibe e com 50% para o gefitinibe, porém sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,58$). Dessa forma, quanto ao desfecho de efetividade, os dois medicamentos podem ser considerados equivalentes (Figura 1).

Quando realizadas as análises dos subgrupos, foi observado que dois fatores prognósticos influenciaram na SLP e na efetividade em ambos os grupos. Embora o valor p não seja estatisticamente significativo, o grupo de mutações clássicas apresentou melhor resposta no erlotinibe (mutações clássicas – deleção no éxon 19 e L858R – mediana de SLP de nove meses e 47% de efetividade, e não clássicas – mediana de SLP de seis meses e 30% de efetividade) e no gefitinibe (mutações clássicas – deleção no éxon 19 e L858R – mediana de SLP de 10 meses e 52% de efetividade, e não clássicas – mediana de SLP de sete meses e 33% de efetividade). A resposta foi superior para o grupo que apresentou melhor *performance status* (PS) no erlotinibe (PS 0-1 – mediana de SLP de 8,5 meses e 45% de efetividade e PS 2-3 – mediana de SLP 5,5 meses e 25% de

efetividade) e no erlotinibe (PS 0-1 – mediana de SLP de 8,5 meses e 45% de efetividade e PS 2-3 – mediana de SLP de 5,5 meses e 25% de efetividade).

Os eventos adversos mais comuns classificados no estudo como clínicos entre os pacientes que utilizaram erlotinibe foram *rash* cutâneo (82,1%), diarreia (39,3%), náusea (32,1%), tosse (28,6%) e astenia (17,9%). Para os que utilizaram gefitinibe, os mais comuns foram *rash* cutâneo (54,2%), náusea (33,3%), astenia (33,3%), diarreia (29,2%), vômito (29,2%), hiporexia (20,8%) e prurido (20,8%). Os eventos adversos hematológicos/laboratoriais encontrados foram aumento de transaminases (7,1%) e anemia (3,6%) no grupo do erlotinibe, enquanto no grupo do gefitinibe foram aumento de transaminases (16,7%), anemia (16,7%) e leucopenia (4,2%).

Quanto ao desfecho de segurança, foi observada diferença estatisticamente significativa ($p = 0,01$) entre reduções de dose por toxicidade ao medicamento. O grupo do erlotinibe apresentou 25% de eventos de reduções de dose, enquanto no grupo gefitinibe não houve nenhum caso, durante o horizonte temporal avaliado. Entre os grupos, não teve diferença estatística na frequência de suspensão temporária por medicamento ($p = 1,00$), porém os três casos de erlotinibe foram por complicações de *rash*, enquanto os dois do gefitinibe foram por eventos hematológicos/laboratoriais (Tabela 2).

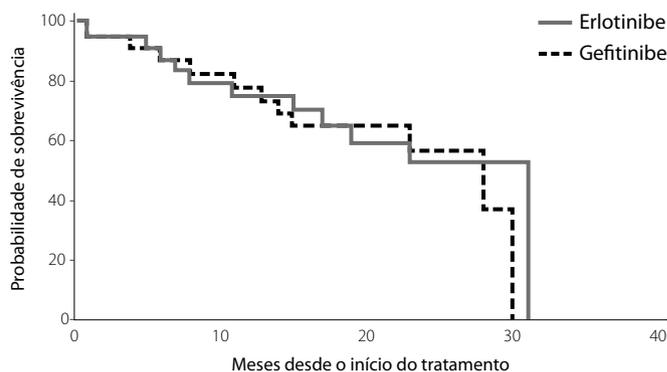


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão para o grupo tratado com erlotinibe versus gefitinibe.

Tabela 2. Segurança e efetividade comparativa entre erlotinibe e gefitinibe

	Erlotinibe (n = 28)	Gefitinibe (n = 24)	p-valor
Mediana de sobrevida livre de progressão (DP)	7,5 meses ($\pm 1,5$)	9,5 meses ($\pm 1,6$)	0,55
Mediana de sobrevida global (DP)	20 meses ($\pm 2,9$)	21,5 meses ($\pm 3,3$)	0,58
Efetividade	39%	50%	0,58
Redução de dose por evento adverso	25%	Zero	*0,01
Suspensão temporária do tratamento	10,7%	8,3%	1,00
Média de eventos adversos/pessoa	3,7	4,5	0,92

DP: desvio-padrão.

Os eventos clínicos ocorreram em 22% dos pacientes que usaram erlotinibe e em 24% dos que usaram gefitinibe. Para os eventos hematológicos/laboratoriais, as frequências foram de 5% no grupo do erlotinibe e de 11% no do gefitinibe (Tabela 3).

Os custos considerados para os cálculos de tratamento foram os gastos com exames e consultas somados aos gastos dos respectivos medicamentos e manejo de eventos adversos por um período de tratamento de 10 meses, e aplicados ao modelo de análise (Tabela 3).

Os custos totais abrangendo o tratamento e o manejo de eventos adversos foram de R\$ 63.206,13 e de R\$ 39.172,17 para os grupos de erlotinibe e gefitinibe, respectivamente. A árvore de decisão evidenciou um custo incremental de R\$ 23.674,31 por paciente tratado com erlotinibe (Figura 2).

O gefitinibe obteve uma efetividade incremental de 0,11 e também um incremento em anos de SLP (do inglês, *progression-free life year* – PFLY) de 0,16 PFLY, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental por ano de SLP (razão de custo-efetividade incremental – RCEI/PFLY) de R\$ 147.964,44 (Tabela 3). Considerando o fato de que ambas as tecnologias não apresentam diferença de efetividade estatisticamente significativa, o gefitinibe mostrou-se dominante em relação ao erlotinibe quando os custos de tratamento estão associados aos custos de manejo de eventos adversos, principalmente

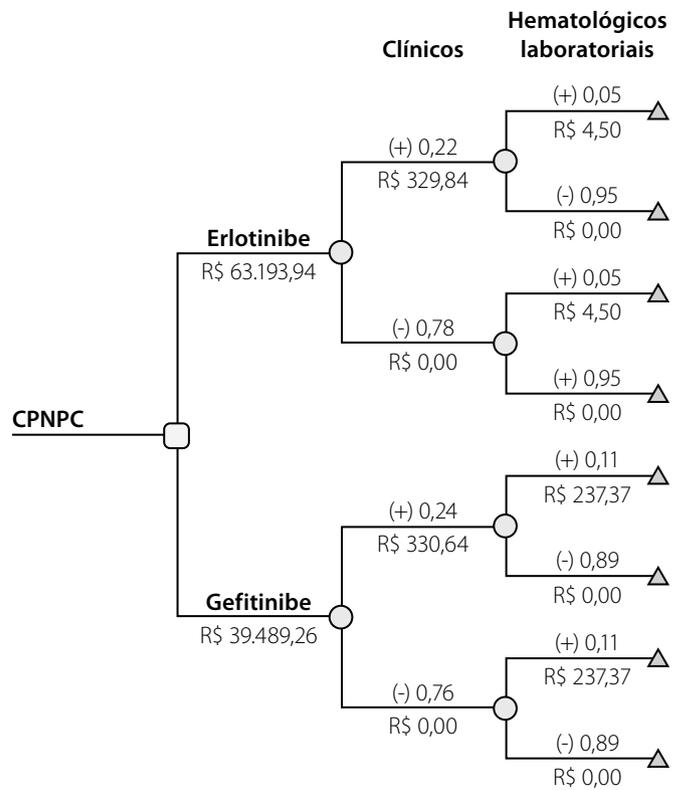


Figura 2. Árvore de decisão. Os valores entre parênteses representam as probabilidades de o evento ocorrer (+) ou não ocorrer (-). Estão dispostos os custos de tratamento com gefitinibe e erlotinibe e os custos de manejo de cada categoria de eventos adversos logo abaixo dos braços das probabilidades positivas de ocorrência de evento adverso.

Tabela 3. Parâmetros aplicados ao modelo de árvore de decisão e Razão de Custo-Efetividade Incremental entre erlotinibe e gefitinibe

	Erlotinibe (n = 28)	Gefitinibe (n = 24)
Frequências de eventos adversos (EAs) por categorias*		
Clínicos	22%	24%
Hematológicos e laboratoriais	5%	11%
Custos de tratamento e manejo de EAs (R\$)		
Procedimentos**	799,39	1.068,93
Medicamento	55.200,00	28.800,00
EAs clínicos	301,02	294,64
EAS hematológicos/laboratoriais	4,50	237,37
Razão de custo-efetividade incremental (RCEI)		R\$ 147.964,44
Custo (R\$)	63.260,39	39.586,08
Efetividade	39%	50%
Custo-efetividade (R\$)	162.206,13	79.172,17
PFLY (anos)	0,63	0,79
RCEI (PFLY)(R\$)	DOMINANTE	

* Listados no apêndice B. PFLY: *progression-free life years*. Fonte: Prontuários e fonte oficiais do Ministério da Saúde. ** Consultas, exames laboratoriais e de imagem conforme discriminado no apêndice A.

pelo preço do erlotinibe, que custa quase o dobro do gefitinibe.

Assumindo-se um limite de disposição a pagar de R\$ 98 241,00/PFLY, equivalente a três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* no ano de 2018 no Brasil (IBGE, 2019), como recomenda a Organização Mundial da Saúde (OMS) aos países que não possuem limiar de custo-efetividade definido, somente o gefitinibe, nesse contexto, seria considerado custo-efetivo para o Brasil, de acordo com essa recomendação (WHO, 2017).

A análise de sensibilidade foi aplicada com o objetivo de propor cenários desfavoráveis à tecnologia dominante e testar a robustez do modelo. No primeiro cenário, foi aplicada a redução de 50% no preço do comprimido de erlotinibe. O custo de tratamento com erlotinibe reduziu para R\$ 35.666,39. Nesse cenário, o gefitinibe continua a ser dominante em relação ao erlotinibe com uma RCEI de R\$ 12.264,73. No cenário 2, considerou-se a ocorrência do aumento de 100% dos eventos hematológicos no grupo do gefitinibe e continuou com a redução de 50% no preço do erlotinibe, que causou um impacto importante no custo de tratamento com esse medicamento. Com a ocorrência do aumento desse evento, o custo de tratamento com gefitinibe

aumentou para R\$ 39.620,84 e continuou como tecnologia dominante em relação ao erlotinibe, com RCEI de R\$ 12.212,52

Discussão

A construção do modelo de decisão levou em conta os desfechos de maior relevância para o tratamento de CPNPC avançado. O perfil frequências em mundo real demonstrou que ambos os medicamentos apresentam efetividade semelhante, porém com diferença em relação ao desfecho de segurança, no qual o erlotinibe apresentou maior quantidade de pacientes com redução de doses.

O grupo do erlotinibe obteve mediana de SLP de 7,5 meses com 39% de efetividade, um resultado inferior ao do ensaio clínico randomizado de fase III – EURTAC (mediana de SLP de 9,7 e 40% de probabilidade de progressão em 12 meses). Enquanto no grupo do gefitinibe os achados foram de mediana de SLP de 9,5 meses com efetividade de 50%, resultado mais aproximado ao do ensaio randomizado de fase III – IPASS (mediana de SLP de 9,5 meses e 40% de probabilidade de progressão em 12 meses) (Fukuoka *et al.*, 2011; Rosell *et al.*, 2012).

A maioria dos eventos adversos notificados apresentou o mesmo perfil da literatura, com variações somente nas frequências, devido provavelmente à diferença do número de pacientes analisados, assim como também subnotificações em virtude do desenho do estudo. Pode-se destacar que o grupo do erlotinibe apresentou maior frequência de *rash* cutâneo (83,1%) graus 1 a 4 em relação ao grupo do gefitinibe (54,2%). Esse resultado corrobora os achados de 25% de reduções de dose do grupo do erlotinibe, em que todos foram por intolerância de eventos cutâneos (Rosell *et al.*, 2012).

As suspensões temporárias do tratamento por toxicidade medicamentosa variaram de 15 dias a 3 meses de interrupção, embora sem diferença estatística entre as tecnologias estudadas; o grupo do gefitinibe obteve suspensão por eventos hematológicos e laboratoriais, enquanto o grupo do erlotinibe suspendeu por *rash*. Esses eventos adversos corroboram os ensaios clínicos das duas tecnologias: erlotinibe, segundo Rosell *et al.* (2012), e gefitinibe; em Mok *et al.* (2009).

A descrição clínico-demográfica dos pacientes com CPNPC que possuem mutação no gene *EGFR* apresentou perfil semelhante quanto à ocorrência na literatura. Os achados indicam uma maior população de mulheres e não fumantes (Roviello, 2015). Quanto à incidência dessa mutação, encontra-se uma variação na literatura de 15% a 70%, sendo a maior frequência é encontrada na população asiática, enquanto no Brasil os achados dessa mutação são aproximadamente 15% dos casos (Araujo *et al.*, 2018). Com relação à população negra e branca, a diferença encontrada entre os grupos do erlotinibe e gefitinibe não indica diferença de resposta para esse tipo de mutação (Campbell *et al.*, 2017). Entre os tipos de mutação do gene *EGFR*, as clássicas (deleção no éxon 19 e L858R) representam cerca de 80% dos

casos, o que corrobora os achados do grupo do gefitinibe (Mitsudomi & Yatabe, 2010). O grupo do erlotinibe apresentou uma frequência inferior das mutações clássicas e ocorrência de maior variação de outros genes mutados. Esse dado poderia ser explicado pelo aperfeiçoamento dos testes genéticos realizados na instituição ao longo dos anos (Cappuzzo, 2008).

A resposta ao tratamento com os ITKs pode variar de acordo com fatores prognósticos. O tipo de mutação no gene *EGFR* define se a resposta ao medicamento é plena no caso das mutações clássicas, parcial nas mutações não clássicas ou até resistente no caso da mutação já conhecida no gene *T790M*. Outro fator prognóstico que influencia na resposta ao tratamento é o PS, em que pacientes que se encontram em melhor estado geral tendem a ter melhor resposta à terapia. A análise de pareamento de subgrupos mostrou que dois fatores prognósticos – tipo de mutação e os – influenciaram na taxa de SLP. Embora sem diferença estatística, quando selecionados os pacientes que apresentaram apenas mutação clássica e PS 0-1, a mediana de SLP e a efetividade do tratamento foi superior ao grupo de mutação não clássica e PS 2-3 (Green *et al.*, 2013).

Com relação à análise de sensibilidade, pôde ser observado que, mesmo que o preço do erlotinibe reduza 50% no mercado e aumente a frequência de eventos hematológicos e laboratoriais do grupo do gefitinibe, o erlotinibe ainda não passa a ser a tecnologia dominante. O custo que mais impactou no tratamento foi o preço do medicamento, porém, embora não significativa, a diferença de efetividade entre os grupos do erlotinibe e gefitinibe, de 39% e 50%, respectivamente, contribuiu para o gefitinibe ser mais custo-efetivo.

A aprovação dos ITKs ao SUS, por apresentar melhor benefício em relação à melhora da sobrevida e segurança dos pacientes, é inquestionável, porém são terapias de alto custo que ainda não possuem um repasse atualizado com os avanços nos tratamentos. Atualmente, o medicamento pode ser custeado pelo valor da Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC), que corresponde ao procedimento de quimioterapia para CPNPC avançado obtido do SIGTAP (R\$ 1.100,00 por mês). Ainda que o gefitinibe seja custo-efetivo e aprovado pela Conitec, o repasse não cobre o custo dessa tecnologia.

A natureza retrospectiva do estudo traz algumas limitações, como viés de informação, ocasionando perdas de algumas informações que não estão descritas adequadamente em prontuários, como o estadiamento, a ocorrência e o grau dos eventos adversos e as condutas para o manejo desses eventos. Além disso, as condutas de acompanhamento da evolução do paciente e controle de eventos adversos não são padronizadas na instituição, o que também trouxe dificuldade em relação ao cálculo dos custos de tratamentos. Outro viés importante identificado no estudo foi o temporal, pois uma tecnologia substituiu a outra ao longo dos anos, dificultando principalmente a coleta de dados do grupo do erlotinibe, por ser o medicamento mais antigo utilizado.

Conclusão

Ambas as tecnologias avaliadas apresentaram efetividade semelhante. No entanto, quanto ao desfecho de redução de dose por eventos adversos, associado à segurança, o gefitinibe obteve melhor resultado comparado ao erlotinibe. Portanto, o gefitinibe se mostrou não inferior ao erlotinibe em relação à SLP da doença, porém com melhor perfil de segurança. Considerando o tempo médio de 10 meses de tratamento, o custo total de tratamento com o erlotinibe foi de R\$ 63.266,73 e o do gefitinibe foi de R\$ 39.594,72, com uma RCEI de R\$ 147.964,44, que representa a economia no tratamento quando se escolhe o gefitinibe. A análise de sensibilidade continuou a se demonstrar favorável ao uso do gefitinibe, considerando o aumento em 100% dos eventos hematológicos e laboratoriais e com o preço do erlotinibe reduzido à metade. Apesar de o Brasil ainda não ter um limiar definido, segundo parâmetros internacionais recomendados pela OMS, o gefitinibe seria custo-efetivo, e no Inca foi a tecnologia dominante no tratamento ambulatorial de pacientes com CPNPC com mutações sensibilizantes ao EGFR.

Referências bibliográficas

- Araujo LH, Baldotto C, de Castro Jr G, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Câncer de pulmão no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2018;44(1):55-64.
- Baltotto CSR, Julian GS, Mascarenhas E, Laloni MT, Azevedo CRAS, Kashiura D, et al. Padrões de tratamento, uso de recursos e custo do câncer de pulmão de não pequenas células avançado em instituições brasileiras privadas. *J Bras Econ Saúde*. 2018;10(2):86-102.
- Campbell JD, Lathan C, Sholl L, Ducar M, Vega M, Sunkavalli A, et al. Comparison of prevalence and types of mutations in lung cancers among black and white populations. *JAMA Oncol*. 2017;3(6):801-9.
- Capelozzi VL. Role of immunohistochemistry in the diagnosis of lung cancer. *J Bras Pneumol*. 2009;35(4):375-82.
- Cappuzzo F. EGFR FISH versus mutation: different tests, different end-points. *Lung Cancer*. 2008;60(2):160-5.
- Brasil. Conitec – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Erlotinibe para câncer de pulmão de células não pequenas; 2013a. Available from: <http://www.saude.gov.br/sctie>. Accessed on: Dec 10, 2017.
- Brasil. Conitec – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Gefitinibe para câncer de pulmão de células não pequenas; 2013b. Available from: <http://www.saude.gov.br/sctie>. Accessed on: Dec 10, 2017.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2017.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS-SIGTAP. 2018. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-53.
- Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*. 2011;29(21):2866-74.
- Green JA, Dwan K, Bates V, Boland A, Jain P, Greenhalgh J. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(2).
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de Contas Nacionais. PIB – per capita. 2019. Available from: <https://brasilensintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita>. Accessed on: Mar 8, 2019.
- Knust RE, Portela MS, Pereira CCA, Fortes GB. Estimated costs of advanced lung cancer care in a public reference hospital. *Rev Saúde Pública*. 2017;51:53.
- Lopes GL, Vattimo EFQ, Castro Jr GD. Identificação de mutações ativadoras no gene EGFR: implicações no prognóstico e no tratamento do carcinoma pulmonar de células não pequenas. *J Bras Pneumol*;2015;41(4):365-75.
- Machado KK, Katz A, Buyse M, Saad ED. Sobrevida global e outros desfechos clínicos em câncer de mama: situação atual e controvérsias. *Rev Assoc Méd Bras*. 2010;56(5):514-6.
- Mitsudomi T, Yatabe Y. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer. *FEBS J*. 2010;277(2):301-8.
- 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):947-57.
- Novaes FT, Cataneo DC, Ruiz Jr RL, Faveri JD, Michelin OC, Cataneo AJM. Câncer de pulmão: histologia, estágio, tratamento e sobrevida. *J Bras Pneumol*. 2008;34(8):595-600.
- Paz-Ares L, Soulières D, Melezínek I, Moecks J, Keil L, Mok T, et al. Clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations: pooled analysis. *J Cell Mol Med*. 2010;14(1-2):51-69.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, et al.; Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. 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):239-46.
- Roviello G. The distinctive nature of adenocarcinoma of the lung. *Oncol Targets Ther*. 2015;8:2399-406.
- Secoli SR, Nita ME, Ono-Nita SK, Nobre M. Avaliação de tecnologia em saúde: II. A análise de custo-efetividade. *Arq Gastroenterol*. 2010;47(4):329-33.
- U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. 2017.
- WHO – World Health Organization. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. Cost-effectiveness thresholds. Available from: http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.htm. Accessed on: Dec 26, 2017.