



**Ministério da Saúde**  
**Instituto Nacional de Câncer**  
**Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER**  
**Pós-Graduação em Oncologia**

*LUCIENE FONTES SCHLUCKEBIER BONAN*

Avaliações de Tecnologias em Saúde para o Câncer de Pulmão no Brasil – Abordagem  
Descritiva e Prática

**Orientador:** Prof. Dr. Carlos Gil Ferreira

**RIO DE JANEIRO**  
**2015**



**Ministério da Saúde**  
**Instituto Nacional de Câncer**  
**Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER**  
**Pós-Graduação em Oncologia**

*LUCIENE FONTES SCHLUCKEBIER BONAN*

Avaliações de Tecnologias em Saúde para o Câncer de Pulmão no Brasil – Abordagem Descritiva e Prática

Tese apresentada ao Instituto Nacional de Câncer  
como parte dos requisitos para obtenção do título de  
Doutor em Oncologia

**Orientador:** Prof. Dr. Carlos Gil Ferreira

**RIO DE JANEIRO**  
**2015**

B697a Bonan, Luciene Fontes Schluckebier.

Avaliações de tecnologias em saúde para o câncer de pulmão no Brasil: abordagem descritiva e prática / Luciene Fontes Schluckebier Bonan. – Rio de Janeiro, 2015.

126 f. il.: color.

Tese (Doutorado em Oncologia) – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2015.

Orientador: Dr. Carlos Gil Ferreira.

1. Neoplasias Pulmonares. 2. Avaliação da Tecnologia Biomédica. 3. Análise Custo-Benefício. 4. Pemetrexede. 5. Tomografia por Emissão de Pósitrons. I. Ferreira, Carlos Gil. (orient.). II. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. III. Título.

CDD 616.99424



**Ministério da Saúde**  
**Instituto Nacional de Câncer**  
**Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER**  
**Pós-Graduação em Oncologia**

***LUCIENE FONTES SCHLUCKEBIER BONAN***

**AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE PARA O CÂNCER DE PULMÃO  
NO BRASIL – ABORDAGEM DESCRITIVA E PRÁTICA**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. Carlos Gil Ferreira**

**Aprovada em: 10 de Agosto de 2015**

**EXAMINADORES:**

**Prof. Dr.** Luiz Claudio Thuler  
**Prof. Dr.** Liz Maria de Almeida  
**Prof. Dr.** Denizar Vianna  
**Prof. Dr.** Marisa Santos  
**Prof. Dr.** Anke Bergmann - Suplente I  
**Prof. Dr.** Claudia Pereira - Suplente II

**RIO DE JANEIRO**

2015

Dedico esta tese à minha família que nasceu e cresceu conjuntamente com este trabalho.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus, por tudo que sou, sei e tenho. Sem reservas agradeço e coloco em Teus cuidados tudo o que fiz. À Mãe de Deus, por ser minha grande educadora e exemplo pessoal.

À minha mãe, obrigada pelo exemplo de dedicação imensurável à família, ao trabalho e às pessoas a sua volta. Ao meu pai, obrigada por me ensinar a leveza da vida, que deve ser vivida com simplicidade e alegria.

À minha família, onde eu vivencio o amor e a felicidade todos os dias. Ao meu marido, obrigada pelo incentivo e exemplo de coerência e determinação. Aos nossos filhos, vocês são a razão e motivação de todos os feitos.

Ao meu orientador, Carlos Gil, fundamental na condução da minha vida profissional. Obrigada pela orientação e apoio muito além da tese.

Ao Prof. Denizar Vianna, que me inseriu e ensinou os primeiros passos em ATS, ainda com o Prof. Ernesto de Meis (in memoriam).

À Prof<sup>a</sup>. Rosângela Caetano, uma grande mestre dedicada aos seus alunos e às pessoas. Obrigada pelo seu carinho, ensinamentos e pela oportunidade de desenvolvermos o trabalho em conjunto.

À amiga Aline Biz, uma grande companheira de estudo e trabalho. Obrigada pelas horas a fio ao meu lado.

Ao amigo Ulises Garay, grande conhecedor dos números, de lógica e inquisidor da sociedade.

Aos membros da banca, pela valiosa contribuição e enriquecimento que proporcionarão ao nosso trabalho.



**Ministério da Saúde**

**Instituto Nacional de Câncer**

**Coordenação de Pós-graduação**

**AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE PARA O CÂNCER DE PULMÃO  
NO BRASIL – ABORDAGEM DESCRITIVA E PRÁTICA**

**RESUMO**

**TESE DE DOUTORADO**

**Luciene Fontes Schluckebier Bonan**

O câncer de pulmão é a doença mais letal entre os cânceres, causando 1,6 milhões de mortes por ano no mundo. Mesmo com o advento de novas terapias, o prognóstico do câncer de pulmão continua muito ruim. Novas terapias frequentemente agregam alto custo no tratamento da doença, e pouco se tem conhecimento sobre o real benefício que a nova tecnologia sobrepõe na já praticada. No sistema público de saúde brasileiro, a partir da lei 12.401/2011, todas as incorporações de novas tecnologias ou mudanças de protocolos clínicos devem apresentar além de eficácia, segurança e efetividade, também estudos de avaliação econômica e impacto orçamentário. A literatura mostra que estudos em avaliação de tecnologias (ATS) envolvendo o câncer de pulmão no Brasil são escassos. O objetivo desta tese foi contribuir com a realização de dois estudos inéditos de avaliação econômica no campo do estadiamento inicial e tratamento da doença avançada. O primeiro deles foi o estudo de custo-efetividade baseado no estudo clínico fase III que comparou a combinação pemetrexede mais carboplatina frente a pemetrexede isolado nos pacientes com câncer de pulmão avançado e performance status 2. A combinação mostrou incremento de 0,16 anos de vida e 0,12 anos de vida ajustados por qualidade de vida (AVAQ), quando comparado ao pemetrexede isolado. O custo total médio foi de R\$23.898,03 e R\$26.864,96 para pemetrexede mais carboplatina e pemetrexede isolado, respectivamente. A razão custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$18.264,45 por ano de vida ganho e R\$23.912,68 por AVAQ. Frente a um limite de investimento por AVAQ entre 2 e 3 vezes o valor do PIB per capita, a combinação tem mais de 90% de probabilidade de ser custo-efetiva. O segundo estudo foi uma análise de custo-efetividade comparando diferentes estratégias de adição do PET/TC no estadiamento inicial do câncer de pulmão, frente ao estadiamento convencional com tomografia (TC) na perspectiva do sistema de saúde brasileiro. Um modelo de análise de decisão foi construído a partir de 4 estratégias: (1) TC de tórax; (2) PET/TC para todos; (3) PET/TC quando os achados da TC prévia forem negativos para linfonodos mediastinais; (4) PET/TC e TC para todos, combinando os resultados para decisão diagnóstica. A estratégia mais efetiva foi a adição do PET/TC para todos os pacientes, combinado aos resultados da TC, resultando em 1.866 cirurgias desnecessárias, seguida da estratégia PET/TC para pacientes com linfonodos mediastinais normais à TC

(1.755). A RCEI foi mais favorável a esta estratégia com R\$12.180,49 por cirurgia desnecessária evitada. O cuidado do câncer de pulmão requer constantes atualizações de protocolos na tentativa de mudar o estigma da doença. Estudos de ATS com dados nacionais são premissas para auxiliar os tomadores de decisão quanto ao bom uso e incorporação destas novas tecnologias.

**Palavras-chave: 1. Neoplasias pulmonares; 2. Avaliação de Tecnologias em Saúde; 3. Análise custo-benefício; 4. Pemetrexede; 5. Tomografia por emissão de pósitrons**





**Ministério da Saúde**

**Instituto Nacional de Câncer**

**Coordenação de Pós-graduação**

**AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE PARA O CÂNCER DE PULMÃO  
NO BRASIL – ABORDAGEM DESCRITIVA E PRÁTICA**

**ABSTRACT**

**TESE DE DOUTORADO**

**Luciene Fontes Schluckebier Bonan**

Lung cancer is the most cause of cancer death in the world, responsible for 1.6 million deaths each year. Even the advent of new therapies the prognosis of lung cancer continuous be poor. New therapies frequently aggregates high costs into the health system, but the real benefits are unknown. In Brazil, after the law 12,401/2011, all new technologies or changes in guidelines should be accompanied by data about efficacy, safety, effective and also economic evaluations and budget impact studies. The literature shows that health technology assessments in lung cancer in Brazil are scarce. The purpose of this thesis is to contribute with two studies of economic evaluation. One is a cost-effectiveness analysis based on randomized phase III trial in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and performance status 2, comparing doublet regimen pemetrexed plus carboplatin with pemetrexed alone. The doublet regimen resulted in an incremental of 0.16 years of life (LY) and 0.12 quality-adjusted life year (QALY) gained. The average total cost was R\$ 26.864,96 and R\$ 23.898,03 to pemetrexed plus carboplatin and pemetrexed alone, respectively. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was R\$ 18.264,45 per LY gained and R\$ 23.912,68 per QALY gained. The factors with the greatest impact on the ICER are pemetrexed price and the time to progression utility value. The cost-effectiveness acceptability curve showed an upper 90% probability of pemetrexed plus carboplatin being cost-effective with a threshold between two and three GDP per capita. The second study is a cost-effectiveness analysis of adding positron emission tomography-computed tomography (PET/CT) to conventional diagnostic work-up in NSCLC patients, under our public healthcare system perspective. A decision analytical model was designed based on four diagnostic strategies: (1) thorax computed tomography (CT) for all; (2) PET/CT for all; (3) PET/CT in patients with negative CT findings; (4) PET/CT plus CT for all and decisions depend on both results. The better strategy was including PET/CT combined with CT for all, with 1,866 avoided surgeries, followed by strategy adding PET/CT in negative CT findings with 1,755. The incremental cost-effectiveness ratio was more favorable to PET/CT in negative CT with R\$ 12,180.49 per avoidable surgery. The results obtained were robust in a broad range of parameter values. The lung cancer care requires continuously guideline updates in an attempt to change the stigma of the disease. National

studies in health technology assessment are premise to assist decision makers about the use and incorporation of new technologies.

**Keywords: 1. Lung neoplasm; 2. Health Technology Assessment; 3. Cost-Benefit Analysis; 4. Pemetrexed; 5. Positron Emission Tomography**

## ÍNDICE

### INTRODUÇÃO

GERAL.....	01
JUSTIFICATIVA.....	17
OBJETIVO GERAL.....	21
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
CAPÍTULO 1: ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE DA COMBINAÇÃO CARBOPLATINA E PEMETREXEDE EM PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO AVANÇADO E PERFORMANCE STATUS 2.....	22
1.1 INTRODUÇÃO.....	23
1.2 MÉTODO .....	25
1.3 RESULTADOS.....	38
1.4 DISCUSSÃO.....	43
1.5 CONCLUSÃO.....	47
1.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48
CAPÍTULO 2: ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE DA ADIÇÃO DO PET-SCAN NO ESTADIAMENTO INICIAL DO CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS.....	49
2.1 INTRODUÇÃO.....	50
2.2 MÉTODO.....	53
2.3 RESULTADOS.....	71
2.4 DISCUSSÃO.....	79
2.5 CONCLUSÃO.....	83

DISCUSSÃO GERAL.....	85
CONCLUSÕES.....	98
REFERÊNCIAS.....	99
ANEXO 1.....	117

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1: Custo unitário dos fármacos e procedimentos do caso base e seus respectivos limites superior e inferior.....	30
Tabela 1.2: Dados de custo e efetividade sumários calculados do ensaio clínico PS2.....	38
Tabela 1.3: Representação do grau de incerteza através do método por estimativa do intervalo de confiança do custo e efeito.....	39
Tabela 2.1: Parâmetros de acurácia dos testes, clínicos e de custos utilizados no modelo determinístico e probabilístico.....	66
Tabela 2.2: Número de procedimentos PET/TC e cirurgias indicadas, conforme estratégias de estadiamento desenhadas no modelo .....	71
Tabela 2.3: Variáveis custo total, efetividade e razão custo-efetividade das diferentes estratégias de estadiamento do CPCNP comparado com TC.....	72
Tabela 2.4: Alternativas em ordem crescente de custo, valores estimados para 10.000 indivíduos.....	73

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Plano de custo-efetividade.....	13
Figura 1.1 – Formas de distribuição das variáveis.....	33
Quadro 1.1 – Composição das fórmulas e macros.....	35
Figura 1.2 – Plano de custo-efetividade com as diferenças de custo e efetividade replicadas pela técnica de bootstrapping com 1.000 simulações.....	40
Figura 1.3 – Curva de aceitabilidade de custo-efetividade para a estratégia pemetrexede mais carboplatina comparada com pemetrexede.....	41
Figura 1.4 - Diagrama de Tornado evidenciando os parâmetros que causam maior impacto na razão custo-efetividade incremental.....	42
Figura 2.1 – Estrutura da árvore de decisão para testes diagnósticos.....	54
Figura 2.2 – Estratégia I – uso da tomografia computadorizada de tórax e abdômen para estadiamento inicial do câncer de pulmão de células não pequenas.....	57
Figura 2.3 – Estratégia II – uso do PET/TC como substituto da tomografia no estadiamento inicial do câncer de pulmão de células não pequenas.....	58
Figura 2.4 – Estratégia III – uso do PET/TC em indivíduos com tomografia negativa no estadiamento inicial do câncer de pulmão de células não pequenas.....	59
Figura 2.5 – Estratégia IV – tomografia mais PET/TC para estadiamento inicial do câncer de pulmão de células não pequenas.....	61
Figura 2.6: Variáveis que mais impactaram na razão custo-efetividade representadas no Diagrama de Tornado.....	74
Figura 2.7: Variação da RCEI com o custo do exame PET/TC.....	75

Figura 2.8: Plano de custo-efetividade com valores da RCE gerados pela análise de sensibilidade probabilística nas estratégias.....77

Figura 2.9: Curvas de aceitabilidade de custo efetividade das três estratégias de estadiamento com adição de PET/TC comparadas com o uso da tomografia.....78

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

18F-FDG: F18-fluro-2-desoxi-D-glicose

ANS: agência nacional de saúde suplementar

APAC: Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade

ATS: Avaliação de Tecnologias em Saúde

AUC: Area under the curve

AV: anos de vida

AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade

AVAQ: Anos de vida ajustados por qualidade

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias

CPCNP: Câncer de pulmão de células não pequenas

DALY: disability adjusted life years

DDR2: discoidin domain receptor tyrosine kinase 2

DECIT: Departamento de Ciência e Tecnologia

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

EML4-ALK1: Echinoderm Microtubule Associated Protein like 4-AL-Kinase

EQ-5D: EuroQuol 5 Dimensions

FGFR1: fibroblast growth factor receptor

HRQoL: Health-related quality of life

IC<sub>95%</sub>: intervalo de confiança 95%

INAHTA: International Network of Agencies for Health Technology Assessment

INCA: Instituto Nacional de Câncer

KPS: Performance status de Karnofsky

Linf+: linfonodos positivos

Linf-: linfonodos negativos

M1+: positivo para metástase à distância

M1-: negativo para metástase à distância

NATS: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde



NLST: National Lung Screening Trial

PET: tomografia por emissão de pósitrons

PET/TC: tomografia por emissão de pósitrons acoplada a tomografia computadorizada

PIB<sub>pc</sub>: produto interno bruto per capita

PS: performance status

QALY: quality-adjusted life year

QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30

Qt: quimioterapia

RCEI: razão custo-efetividade incremental

REBRATS: Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde

RNPCC: Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer

ROS1: receptor tyrosine kinase 1

RxT: radioterapia

SBRT: radioterapia estereotáxica ablativa

SCTIE: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde

SEER: The Surveillance, Epidemiology and End Results

SIH: sistema de informação hospitalar

SUS: Sistema Único de Saúde

TC: tomografia computadorizada

TC+: tomografia computadorizada positiva para linfonodos mediastinais

TC-: tomografia computadorizada negativa para linfonodos mediastinais

UTI: unidade de terapia intensiva

VBA: Visual Basic for Applications

WtP: willingness-to-pay

YLD: years lived with disability

YPLL: years of potential life lost

## **INTRODUÇÃO GERAL**

Em 2011 o governo brasileiro apresentou o Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento de Doenças Crônicas Não Transmissíveis 2011-2022. O plano visa enfrentar e deter grupos de doenças crônicas, dentre elas o câncer. Como pauta da declaração, o governo e a sociedade civil ratificaram o compromisso com políticas públicas de prevenção e controle, além de ratificar o compromisso com ações para estimular a racionalização dos custos e a realização de processos de avaliação tecnológica em saúde (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

O câncer de pulmão é uma das principais neoplasias a ser estudada neste contexto, pois atinge milhares de brasileiros a cada ano. Dentre as neoplasias é a mais letal causando 1,6 milhões de mortes por ano no mundo (FERLAY *et al.*, 2012). No Brasil, o câncer de pulmão é o segundo câncer mais incidente em homens (taxa de 16,8 por 100.000 habitantes) e o quarto em mulheres (10,75 por 100.000), excluindo não-melanoma (BRASIL/INCA, 2013). Por estar estritamente associado ao tabagismo, também é caracterizado como a principal causa morte evitável do século e deve ser tratado como um problema de saúde pública (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

A doença é subdividida em dois tipos histológicos: câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) que corresponde a 80-85% do total de casos e o câncer de pulmão pequenas células (GOVINDAN *et al.*, 2006). O CPCNP abrange três principais subtipos histológicos, o adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e o carcinoma de células grandes (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2015).

A extensão da doença ao diagnóstico define prognóstico e o tipo de abordagem terapêutica a ser adotada. O sistema de estadiamento TNM é uma ferramenta que classifica a doença conforme sua extensão. O T indica a extensão do tumor primário (T1 a T4), N representa o grau de acometimento linfonodal em sítios regionais (N1 a N3) e M indica a ausência\ presença de metástases à distância (M0 ou M1). Conforme a combinação da classificação TNM, é possível definir a extensão da doença através de seu estadiamento que varia do I – estadiamento inicial, ao IV – doença avançada, metastática (LESLIE; SOBIN; WITTEKIND; 2009).

Dos pacientes diagnosticados com câncer de pulmão, a maior parte se apresenta com doença avançada ou metastática ao diagnóstico (estadio IIIB e IV). Winisvesky e colaboradores analisaram a base de dados do programa SEER (*The Surveillance,*

*Epidemiology and End Results*) financiado pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos. Neste estudo eles mostraram que do total de casos (24.880 pacientes), 29,6% apresentavam estadio I, 6,1% estadio II, 12,1% estadio IIIA, 17,6% estadio IIIB e 34,6% estadio IV (WISNIVESKY; YANKELEVITZ; HENSCHKE, 2005). No Brasil, a realidade é um pouco mais desfavorável, pois menos de 20% dos pacientes chegam com estadiamento inicial I e II. Baseado nos dados do Registro Hospitalar de Câncer de uma unidade hospitalar de São Paulo, entre os anos de 1997 a 2008, 9,6% dos pacientes chegaram com estadio I ao diagnóstico, 6,6% com estadio II, 33,7% com estadio III e 36,9% no estadio IV (ISMAEL *et al.*, 2010). Mesmo no sistema de saúde privado, onde provavelmente os pacientes teriam maior acesso e agilidade aos exames, o quadro não é bom. Araujo e colaboradores mostraram que menos de 20% chegam com estadio I e II e a maior parte (53%) já chega com estadiamento IV ao diagnóstico (ARAUJO *et al.*, 2014).

### **Carga de doença do câncer de pulmão**

Entender e configurar qual a real carga de doença que o câncer de pulmão agrega no sistema de saúde brasileiro é importante para delinear estratégias eficazes no combate à doença. O impacto de um problema em saúde para a sociedade, também definido como carga de doença, pode ser medido por indicadores de mortalidade, morbidade ou financeiros.

No mundo, estima-se que as neoplasias foram responsáveis por 8,2 milhões de mortes no ano de 2012 (STEWART; WILD, 2014). Destes casos, quase 20% das mortes foram causadas pelo câncer de pulmão. Por conta da sua alta letalidade (razão global de 0,87 de mortalidade por incidência), a tendência de mortalidade segue o padrão de incidência da doença nas diferentes regiões geográficas (ACS; IARC; UICC, 2014).

A Organização Mundial da Saúde estimou a taxa de morte por câncer de 229 mortes por 100.000 habitantes no Brasil em 2004. Destas, 27:100.000 eram por câncer de pulmão (11,8%) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). Souza e colaboradores mostraram que a mortalidade por câncer de pulmão tendeu a crescer entre o período de 1980 a 2007. A taxa de mortalidade (por 100 mil) ajustada por idade em homens era de 13,4 em 1980, passando para 14,5 em 2007. Para as mulheres, a ascensão da taxa foi maior passando de

3,7 para 6,6 em 2007. As projeções internacionais de incidência e mortalidade tendem a declinar nos países ditos desenvolvidos, porém nos países em desenvolvimento e subdesenvolvidos tendem a aumentar. No Brasil, as estimativas de mortalidade por câncer de pulmão ainda estão em ascensão. (SOUZA; VASCONCELOS; CRUZ, 2012).

A Organização Mundial de Saúde utiliza a métrica dos anos de vida ajustados por incapacidade (DALY – *disability adjusted life years*) para medir a carga de determinada doença em termos de morbidade e mortalidade. Este indicador foi primeiramente desenvolvido por Murray em 1994 permitindo assim medir o impacto da mortalidade e dos problemas de saúde sobre a qualidade de vida dos indivíduos (MURRAY, 1994). O DALY combina dois indicadores: os anos de vida perdidos por morte prematura (YPLL – *years of potential life lost*) somado aos anos vividos com incapacidade (YLD – *years lived with disability*). Ordenando as principais causas de DALYs entre todas as causas, a neoplasia de pulmão que aparecia na trigésima posição, para 2013 foi estimada como a vigésima quinta causa de DALY no país (LEITE *et al.*, 2005). Dados da Organização Mundial de Saúde para 2002 mostraram que o câncer de pulmão foi responsável por 9,9% de DALYs perdidos frente a todos os cânceres (205.000 DALYs em 2.067.000 DALYs perdidos para todos os cânceres) (WILKING *et al.*, 2008).

Em termos de custos, o quanto o câncer de pulmão agrega ao sistema de saúde ainda é desconhecido. Mesmo em países desenvolvidos, com maior disponibilidade de dados em saúde, há poucas estimativas de custos diretos, e frequentemente refletem apenas a realidade de uma unidade de saúde ou região. Na Alemanha, Holanda e Suécia, 8% dos gastos com tratamento do câncer são para o câncer de pulmão (BOLIN; LINDGREN, 2004; STATISTISCHES BUNDESAMT, 2006; SLOBBE *et al.*, 2004). Na Finlândia corresponde a 6,6%, na França 9,3% e na Hungria 9,9%, porém estes números não devem ser comparáveis porque a obtenção dos dados varia conforme o país (BOSANQUET; ATTRIDGE; SIKORA, 2005; CANCERORGANISATIONERNA, 2006; INSTITUTE NATIONAL DE CANCER, 2007). Destes montantes, 93% são relacionados aos custos com internação, 4% com atendimento ambulatorial e 3% são gastos com medicamentos na Alemanha. Na Suécia e Holanda, os maiores custos são também com a internação (86% e 77%), atendimento ambulatorial com 13% e 9%, e medicamentos com 1% e 3,5%,

respectivamente (BOLIN; LINDGREN, 2004; STATISTISCHES BUNDESAMT, 2006; SLOBBE *et al.*, 2004).

No Brasil ainda não há dados suficientes que mostrem a proporção de gastos que o câncer de pulmão onera ao sistema de saúde. Um estudo revelou que os custos, apenas com hospitalizações no Sistema Único de Saúde e quimioterapia, relacionados ao câncer de pulmão foram estimados na ordem de 31 milhões de reais (PINTO, 2007). É importante ressaltar que nestes custos não estavam incluídos exames diagnósticos e consultas, procedimentos cirúrgicos, radioterapia e outros procedimentos inerentes ao tratamento da doença e comorbidades adquiridas. Em estudo mais recente, em uma coorte retrospectiva de pacientes com CPCNP avançado (277 pacientes) matriculados no Instituto Nacional de Câncer (INCA) no ano de 2011, foi estimado um custo de R\$ 2.473.559,91. Destes custos, 71% correspondiam ao atendimento ambulatorial e o restante custos hospitalares. No atendimento ambulatorial estavam incluídos os custos com radioterapia (34%), quimioterapia (22%), medicamentos (12%), exames de imagem (11%) e exames laboratoriais (11%) (KNUST, 2015).

O câncer de pulmão gera uma sobrecarga ao sistema de saúde tanto por sua alta mortalidade (e por morte precoce), alta morbidade e altos custos oriundos dos custos diretos com tratamento. Mas, além dos custos diretos sobre o sistema de saúde, toda doença agrega também custos indiretos para a sociedade. Estes custos podem estar atrelados à morbidade herdada com a doença que incapacita o indivíduo de produzir economicamente, custos com morte prematura, custos com pagamentos de pensões e aposentadorias precoces, além dos custos dos familiares com transporte, cuidador ou outra necessidade inerente.

### **Estratégias de combate ao câncer de pulmão**

Essencialmente três abordagens devem ser estimuladas para reduzir a carga de doença que o câncer de pulmão agrega à sociedade: a prevenção, a detecção e tratamento.

O tabagismo, como principal fator associado ao câncer de pulmão, e associado ainda a muitas neoplasias, é um grande alvo das políticas públicas de prevenção e controle da doença. Por conta do intervalo latente de 20-30 anos entre a exposição ao fumo e o surgimento da doença, a tendência é que a mortalidade por câncer de pulmão no Brasil

ainda possa crescer. O uso do tabaco começou a ser expressivo no Brasil nas décadas de 50 e 60, chegando ao seu auge em 70. As políticas públicas de controle do tabagismo foram iniciadas ao final da década de 80 e ao longo dos anos se mostraram eficazes com uma redução expressiva da prevalência do tabagismo. Em 1989, as pesquisas mostraram que a prevalência em homens era de 43,3% de fumantes e 27% nas mulheres. Em 2003 estes números caíram para 27,1% e 18,4% e em 2013 foram registrados 19,2% homens e 11,2% mulheres fumantes (MONTEIRO *et al.*, 2007; BRASIL/IBGE, 2013).

Apesar da prevalência estar caindo, as taxas de mortalidade demonstraram ascensão nos homens acima de 65 anos e nas mulheres em todas as faixas etárias para o período entre 1980 a 2004 (SOUZA; VASCONCELOS; CRUZ, 2012). Este fato pode ser reflexo tanto por conta do risco de morte aumentar com a idade - e há uma parte expressiva de idosos com história prévia de tabagismo - tanto porque o pico das mulheres fumantes ocorreu mais tardiamente na população brasileira.

No caso específico do câncer de pulmão, estratégias de prevenção delineadas sob as políticas de controle do tabagismo apresentam resultados significativos. Os esforços empregados com a Política Nacional de Controle e Prevenção do Tabagismo iniciada em 1989 já resultaram na redução de 35% para 15% na prevalência do tabagismo na população brasileira (BRASIL/IBGE, 1990; BRASIL/IBGE, 2013). Com esta redução se espera impactar significativamente as doenças associadas ao tabagismo nos próximos anos. O estudo SimSmoke projetou que, entre o período de 2011-2050, o impacto das políticas de controle do tabagismo geraria uma redução de 40% na prevalência de fumantes e cerca de 1.300.000 mortes prematuras associadas ao tabagismo poderiam ser evitadas (LEVY; de ALMEIDA; SZKLO, 2012).

Em países que iniciaram o combate ao fumo mais precocemente, já é visto a associação entre a redução na prevalência do tabagismo e seu impacto na mortalidade do câncer de pulmão. No Reino Unido e Estados Unidos o aumento da cessação do consumo de tabaco por parte da população foi acompanhada da redução do risco de morte por câncer de pulmão (PRABHAT, 2009).

A detecção precoce do câncer de pulmão é outra estratégia que pode reduzir a carga de doença, pois quanto mais cedo a doença é detectada maior sua chance de cura. O câncer de pulmão é uma doença silenciosa em seu estágio inicial, porém muito agressiva nos

estágios mais tardios levando a taxas pequenas de sobrevida. Dados da literatura mostram que a sobrevida global em 5 anos do câncer de pulmão é menor que 15% (CRINO *et al.*, 2010; PETERS *et al.*, 2012). Pacientes com tumores pequenos, menor que 3 centímetros de diâmetro sem metástase tem uma taxa de sobrevida em 5 anos de 70%. Já os pacientes com doença envolvendo linfonodos regionais, a taxa de sobrevida em 5 anos cai para 10%. Pacientes com metástases à distância tem uma sobrevida de 6 meses e menos de 5% sobrevivem em 5 anos (WILKING *et al.*, 2008).

No Brasil, um estudo estimou a taxa de sobrevida numa coorte de pacientes atendidos no Hospital das Clínicas de Botucatu do período entre 2000 a 2006. A taxa de sobrevida em 2 anos foi de 19,4% para estadiamento III e 11,8% para estadiamento IV (NOVAES *et al.*, 2008). Na coorte retrospectiva de 1998 a 2010 de uma unidade privada de atendimento, os resultados de sobrevida foram um pouco melhores. A taxa de sobrevida em 2 anos foi estimada em 89% para estadiamento I, 62% para estadiamento II, 44% para estadiamento III e 27% para estadiamento IV (ARAUJO *et al.*, 2014). O melhor tempo de sobrevida alcançado pelos pacientes tratados na unidade privada de saúde pode estar associado ao acesso a terapias mais atuais, aliado à disponibilidade de mais linhas terapêuticas subsequentes.

A inserção do rastreamento através da tomografia computadorizada de baixa dose é uma das tecnologias que está sendo amplamente discutida para detectar o câncer de pulmão mais precocemente. O estudo clínico NLST (*National Lung Screening Trial*) é o mais informativo dentre eles e mostrou que o rastreamento utilizando a tomografia de baixa dose resultou em redução de 20% da mortalidade por câncer de pulmão (NATIONAL LUNG SCREENING TRIAL RESEARCH TEAM, 2011). Ao final de 2013, o grupo americano força tarefa para serviços de prevenção (*U.S. Preventive Services Task Force*) recomendou o rastreamento (grau B de recomendação) para indivíduos de alto risco, definidos por aqueles entre 55 e 80 anos com história mínima de tabagismo de 30 maços/ano e que são fumantes ou deixaram de fumar nos últimos 15 anos (KONING *et al.*, 2014). O Centro Medicare e Medicaid dos Estados Unidos se pronunciou informando a cobertura do rastreamento para os beneficiários entre 55 e 77 anos, conforme história prévia de tabagismo descrita anteriormente (ROTH *et al.*, 2014). Porém, o desafio vai além da cobertura. O rastreamento insere alto custo ao sistema de saúde, não só pelo exame em si,



mas pela cadeia subsequente de exames após resultado positivo e que, por vezes, são falso-positivos para o tumor de pulmão. Há ainda discussões acerca da real efetividade do rastreamento, pois a reprodução dos resultados do estudo clínico depende diretamente da maneira como a técnica será implementada nos serviços de saúde (GOULART, 2015).

Após a detecção do tumor de pulmão, assegurar o correto estadiamento é fundamental para definição da melhor abordagem a ser realizada. Neste campo, a inserção da tomografia por emissão de pósitrons (PET) é indicada para melhorar a acurácia do estadiamento inicial. O estadiamento convencional inclui a tomografia computadorizada de tórax e abdômen, mais exames complementares de ressonância magnética e cintilografia óssea quando suspeita clínica de sítio metastático. A proposta do PET-*scan* é proporcionar em um único exame a investigação de metástases loco-regionais e distantes. Um estadiamento mais acurado evita indicação de terapias desnecessárias, evita desperdício de tempo com terapias incorretas, reduz o número de outros testes diagnósticos, além de evitar gastos com procedimentos desnecessários (BRADBURY *et al.*, 2002; DARLING *et al.*, 2011).

Assim também, esforços no desenvolvimento de novos tratamentos devem ser estimulados, para que aumente as chances de cura dos pacientes ou que ainda melhore sua expectativa de vida com qualidade de vida quando não há disponibilidade de tratamento com intenção curativa.

Os pacientes que chegam com estadiamento inicial I ou II tem a opção de serem submetidos à cirurgia, salvo aqueles em condição clínica incapacitante para ressecção. O tratamento padrão é a lobectomia com dissecação linfonodal mediastinal, mas dependendo da necessidade há opção de ressecção em cunha, segmentectomia ou pneumectomia. Porém, com a evolução tecnológica da radioterapia e das técnicas de imagem, surgiu uma nova modalidade que é a radioterapia estereotáxica ablativa (SBRT). A proposta desta técnica é ser utilizada como alternativa ou substituta do tratamento cirúrgico padrão. Uma análise unificada de dois ensaios clínicos mostrou que a SBRT teve superioridade no seguimento médio de 40,2 meses frente a 35,4 meses no grupo de lobectomia. A maior vantagem é tida na mortalidade do procedimento, com registro de apenas 1 óbito por progressão de doença no SBRT, enquanto a lobectomia apresentou 6 óbitos (2 por

progressão de doença, 1 por segundo primário de pulmão, 1 por complicação pós-operatória e 2 por comorbidades clínicas) (CHANG *et al.*, 2015).

Em termos de terapia medicamentosa, os avanços vão de encontro ao conceito da medicina personalizada, que busca identificar através de ferramentas diagnósticas potenciais marcadores biológicos que possam ser alvos terapêuticos, para melhor planejamento da terapia, oferecendo tratamento certo para o paciente certo (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2014). Até meados dos anos 90, a simples separação entre tumor de pequenas células ou não-pequenas já era suficiente para definição do tratamento do câncer de pulmão. Em tumor de pequenas células, a quimioterapia sistêmica consiste ainda basicamente na associação de cisplatina ou carboplatina mais etoposido em associação a radioterapia para doença localizada e isolada para doença avançada. No CPCNP ainda é usado o mesmo esquema de platina mais etoposido, porém novas moléculas estão sendo inseridas nos esquemas de tratamento da doença avançada (BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014b). Assim, com o advento das terapias alvo-moleculares, a definição do CPCNP entre carcinoma escamoso ou não-escamoso se tornou essencial, pois frequentemente a resposta da terapia alvo é dependente do subtipo histológico. E a seleção da terapia ainda evoluiu para os testes moleculares, onde é possível definir por análises mutacionais qual fármaco é mais adequado àquele paciente.

A primeira recomendação de teste molecular para o câncer de pulmão foi para os pacientes com doença avançada, de subtipo adenocarcinoma. A terapia com os inibidores do EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*), erlotinibe ou gefitinibe, beneficia este grupo de pacientes que tenham mutação no gene EGFR (BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014b). Porém, outros genes diretivos estão sendo descobertos como o EML4-ALK1 (*Echinoderm Microtubule Associated Protein like 4-AL-Kinase 1*), c-ros oncogene 1, ROS1 (*receptor tyrosine kinase 1*), DDR2 (*discoidin domain receptor tyrosine kinase 2*), FGFR1 (*fibroblast growth factor receptor*), entre outros ainda em estudos iniciais (POPPER *et al.*, 2014). E cada gene em estudo é um alvo terapêutico para uma nova molécula. O crizotinibe, por exemplo, é o fármaco que atua na fusão do gene EML4 com o ALK1, encontrado entre 2-7% dos pacientes CPCNP (CRYSTAL; SHAW, 2011). Resultados prévios de fase III demonstraram que o crizotinibe aumenta a taxa de resposta (74% (IC<sub>95%</sub> 67-81) *versus* 45% (IC<sub>95%</sub> 37-53)) e sobrevida livre de progressão (10,9 meses

(IC<sub>95%</sub> 8,3-13,9) versus 7 meses (IC<sub>95%</sub> 6,8-8,2)) em pacientes com doença avançada do CPCNP com rearranjo do ALK, comparado à segunda linha de tratamento com pemetrexede mais cisplatina (SOBMON *et al.*, 2014)

Fármacos da classe dos anticorpos monoclonais também aparecem como opção de tratamento quando adicionados à quimioterapia de 1º linha com carboplatina e paclitaxel. A adição promoveu aumento de sobrevida de 2 meses para grupo selecionado de pacientes com performance status 0 e 1, tipo histológico não escamoso, sem metástase cerebral, sem hemoptise. Porém, o benefício vem atrelado à alta toxicidade (BOTREL *et al.*, 2011). O mesmo é demonstrado com a adição de cetuximabe ao tratamento paliativo (LYNCH *et al.*, 2010).

Até aqui foram tratados alguns exemplos de novas tecnologias que já apontam para sua inserção nos protocolos clínicos de tratamento do câncer de pulmão no sistema de saúde brasileiro. Há ainda muitas outras tecnologias em estudos clínicos que em breve entrarão na pauta de discussão sobre sua recomendação.

Pensando em termos de saúde pública, o câncer de pulmão é uma dentre o universo de doenças que demandam gastos elevados para a sociedade. Entretanto, a inserção de novas tecnologias frequentemente agregam novos custos ao sistema de saúde e seu real benefício em saúde na prática clínica é pouco conhecido quando comparado às tecnologias já utilizadas. Com um cenário de crescente necessidade de inovação, recursos finitos e a necessidade de se buscar estratégias mais eficazes, a avaliação de tecnologias em saúde (ATS) vem como uma faculdade essencial a ser aliada nas discussões sobre incorporação de novas tecnologias e alocação eficiente dos recursos em saúde.

### **Avaliação de tecnologias em saúde**

Os estudos de ATS compreendem um conjunto de ferramentas que se ocupam das consequências sociais e repercussões de ordem maior da incorporação e uso de tecnologias em saúde (BANTA; LUCE, 1993). Compreendem estudos de custos, avaliações econômicas e estudos de impacto orçamentário.

## **Estudos de custo**

Os estudos de custo podem delinear a importância de uma doença para a sociedade quando considerado em conjunto com o impacto na morbidade e mortalidade, e quando comparado com a carga econômica de outras doenças. As análises de custo podem expor também qual o fator direcionador de custo numa estratégia de tratamento ou diagnóstico, além de trazer à tona o real custo de um procedimento.

As informações de custo podem ser derivadas das análises custo-doença ou das análises de custo. Estudos de custo da doença mensuram a carga econômica de uma doença para a sociedade em termos do custo direto de diagnóstico e tratamento e custos resultantes da doença, como perda de produtividade por ausência do trabalho. Já as análises de custo são estudos que comparam os custos de duas ou mais intervenções para um mesmo fim.

Os custos em saúde podem incorrer em diferentes perspectivas. Na perspectiva do sistema de saúde são tidos os custos diretos com tratamento, hospitalizações, procedimentos, consultas e todos os insumos e recursos alocados diretamente no setor. Na perspectiva do paciente, ou tratando da perspectiva para a sociedade, os custos podem incluir despesas não reembolsáveis como aquisição de medicamentos ou insumos, custo do transporte para o paciente e acompanhante, ou custo do cuidador para uma criança enquanto o familiar recebe tratamento, ou ainda perda de produtividade do paciente ou cuidador em razão da doença, incluindo dias fora do trabalho ou benefícios por inatividade.

## **Avaliações econômicas**

As avaliações econômicas são em essência uma análise comparativa de pelo menos duas intervenções em termos de custo e consequência. O comparador escolhido deve ser um reflexo da prática já preconizada, mesmo que seja ausência de conduta se investigada uma primeira tecnologia para aquela doença. Os resultados são expressos em valores incrementais, tendo o custo/ consequência incremental da nova tecnologia vis-à-vis seu comparador.

A natureza da consequência a ser analisada definirá o tipo de avaliação econômica, que pode ser uma análise de custo-minimização, custo-benefício, custo-efetividade ou custo-utilidade (SIMOENS, 2009).

A análise de custo-minimização se enquadra quando as consequências de duas ou mais intervenções são tidas como equivalentes, e as diferenças entre elas se reduziram a uma comparação de custos. Na prática este tipo de avaliação não é empregado, pois dificilmente os resultados em termos de eficácia e segurança se igualam tanto em medida de ponto e grau de incerteza.

A análise de custo-benefício traz a medida de efetividade em valores monetários. Todo desfecho como dias de hospitalização, complicações evitadas, anos de vida ganho ou outro qualquer são traduzidos para benefícios monetários. Nas discussões de novos investimentos, esta estratégia de análise tem potencial poder informativo, pois facilita a comparação entre os programas. Porém, poucos se aventuram a realizar esta análise, pois para a grande maioria dos investimentos é discutida a alocação de recursos pré-definidos, em que se tira de um para investir em outro programa. Trabalhar com desfechos em saúde agregam maior profundidade às decisões, visto que muitas vezes o benefício em moeda não sobreporá os custos, e os desfechos em unidades naturais trazem maior grandeza às discussões.

Já a análise de custo-efetividade trabalha com os desfechos em saúde. As estratégias podem ser comparadas a partir de desfechos intermediários (p.ex.: casos detectados, procedimentos evitados) ou, preferencialmente, desfechos finalísticos (anos de vida salvos, anos de vida ajustados por qualidade de vida). A vantagem dos desfechos finalísticos é a possibilidade de confrontar doenças diferentes na tomada de decisão sobre um mesmo orçamento (DRUMMOND, *et al.*, 2005). Utilizando desfechos intermediários só é possível discutir sobre as diferentes estratégias dentro do universo particular de uma doença.

O estudo de custo-utilidade opta pelo uso do desfecho único anos de vida ajustados por qualidade de vida (AVAQ). A vantagem deste é aliar os dois aspectos mais importantes de uma intervenção em saúde, os efeitos em sobrevida e em qualidade de vida. Alguns autores consideram os estudos de custo-utilidade como um subgrupo dentro dos estudos de custo-efetividade, pois levam as mesmas características do grupo, e argumenta-se que esta divisão apenas demarca o desfecho utilizado (GRAY *et al.*, 2011).

Mas a comparação entre duas alternativas nem sempre leva a realização de uma avaliação econômica propriamente. Planificando custo e consequência no plano cartesiano é possível visualizar quais são oportunamente as situações em que uma avaliação econômica é necessária (figura 1).

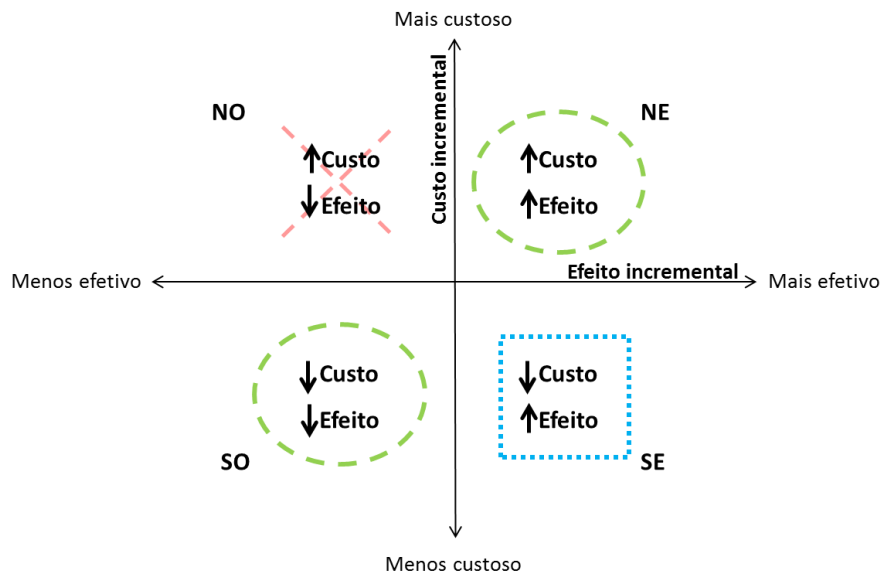


Figura 1: Plano de custo-efetividade. O eixo da abscissa representa ganhos em efeito e o eixo da ordenada ganhos em custo ao se comparar duas intervenções. O pontilhado verde representa as situações onde uma avaliação econômica é necessária. O pontilhado azul realça que a estratégia nova domina a já existente e o vermelho quando a nova estratégia é dominada. Adaptado de: BRIGGS; SCULPHER; CLAXTON, 2007.

Visualizando o plano de custo-efetividade, no quadrante sudeste (SE) a nova estratégia tem menor custo, porém mais efetiva. É dominante em relação ao comparador e a incorporação representa maior ganho em saúde por menor custo. No quadrante noroeste (NO) a nova estratégia tem maior custo e menor efetividade, é dominada pela prática existente e pode-se rejeitar de imediato. Nos dois cenários descritos, a comparação não precisa passar por uma avaliação econômica. Já no quadrante sudoeste (SO), menor custo e menor efetividade, e no quadrante nordeste (NE), maior custo e maior efetividade há uma relação de custo/ efeito que deve ser avaliada. É possível avaliar o quanto uma tecnologia pode adicionar em saúde ou reduzir o efeito, com aumento ou economia nos custos em saúde. Neste processo, a avaliação econômica pode ajudar na decisão de incorporação independente do rumo que se queira tomar.

## **Impacto orçamentário**

A análise do impacto orçamentário é definida como a avaliação das consequências financeiras advindas da adoção de uma nova tecnologia em saúde, dentro de um determinado cenário de saúde com recursos finitos (MAUSKOPF *et al.*, 2007). Ela é capaz de explorar as mudanças advindas com a entrada e saída de estratégias e como elas podem impactar nos gastos com a doença. Trabalha também com o conceito de factibilidade, em que é avaliada a real viabilidade da incorporação no sistema de saúde.

A metodologia contempla dados epidemiológicos, clínicos e econômicos necessários para estimar os gastos no cenário atual da doença e mais além, estimar os gastos com os beneficiários da nova tecnologia. A partir do modelo, a metodologia viabiliza a análise do grau de difusão da incorporação ao longo do horizonte temporal estabelecido e como isto impacta no orçamento.

A análise do impacto orçamentário deve ser considerada como parte sequencial das avaliações de tecnologias em saúde, devendo ser empregada sempre que a tecnologia demonstrar eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade.

## **Avaliação da qualidade de vida e preferências em saúde**

Os estudos de ATS colaboraram com uma nova perspectiva de avaliação dos resultados em saúde. Os desfechos clínicos clássicos como taxa de resposta e sobrevida estão sendo complementados com a avaliação dos chamados desfechos centrados no paciente (*Patient Reported Outcomes*), que incluem valores e preferências do paciente no processo de tomada de decisão. A Sociedade Americana de Oncologia Clínica recomendou que os ensaios clínicos devem considerar a qualidade de vida relacionada à saúde (*Health-Related Quality of Life – HRQoL*) na avaliação de novos protocolos clínicos (ASCO, 1996). Isto porque em oncologia, as novas tecnologias em ascensão são elusivas para a cura da doença, mas buscam aumentar a expectativa de vida do paciente, e por vezes com toxicidade agregada ao tratamento.

O indicador anos de vida ajustados por qualidade de vida é uma métrica muito utilizada nos estudos de custo-efetividade, pois consegue unificar em termos de efetividade

a sobrevida com a qualidade de vida do paciente. A qualidade de vida é valorada e a medida sumária é dita como utilidade (i.e. *utility value*) e usada como peso para o cálculo do AVAQ. Os valores de utilidade podem ser estimados por estudos conduzidos com pacientes ou com a população em geral, em que os estados de saúde são derivados de instrumentos de utilidade com múltiplos critérios (WHITEHEAD, ALI, 2010).

Os instrumentos usados podem captar dimensões genéricas da saúde do paciente como o EQ-5D e o SF-6D. O questionário EQ-5D, por exemplo, é composto por um sistema descritivo com 5 dimensões: mobilidade, autonomia, atividades comuns, dor/desconforto e ansiedade/depressão. As dimensões são divididas em níveis, com opção de questionário com 3 níveis (sem problema, algum problema ou muito problema) ou 5 níveis de resposta. Além do sistema descritivo, o EQ-5D também inclui a escala visual analógica (EQ-VAS), em que o entrevistado auto avalia seu próprio estado de saúde (EUROQOL GROUP, 1990; BRAZIER, ROBERTS, DEVERILL, 2002). Também podem ser usados instrumentos doença-específicos como o caso do questionário QLQ-C30, específico para câncer, e o QLQ-C30-LC13 que é um módulo para câncer de pulmão. Os questionários específicos são capazes de detectar mudanças sutis no estado de saúde do paciente por ser desenhado com atributos próprios da neoplasia ou de seu tratamento (BERGMAN *et al.*, 1994).

Muitos fatores podem influenciar a qualidade de vida do paciente, incluindo o tipo de doença, o estado de saúde que o paciente se encontra, o tipo de tratamento oferecido, morbidades próprias ou adquiridas pela doença, entre outras. Mais além, a disponibilidade do atendimento em serviço público ou privado, a forma como a doença é tratada no Brasil ou em outro país pode impactar na percepção de saúde do indivíduo. No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda que as decisões sobre incorporação de novas tecnologias sejam baseadas em avaliações econômicas, com preferência nas que usam o AVAQ como desfecho principal (BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014a). Porém, não há evidências na literatura de dados de utilidade mensurados na população brasileira para o câncer de pulmão. Atualmente os estudos utilizam dados de utilidade de outros países, mas que seguramente não refletem os valores da população brasileira.

Além da informação sobre qualidade de vida, os desfechos centrados no paciente podem incluir dados sobre preferências em saúde. O conhecimento dos valores e



preferências da população aumentam a capacidade de esclarecer ou prever a demanda no cuidado em saúde, estimar o valor de uma nova intervenção sob a perspectiva da sociedade e investigar o impacto de políticas públicas no bem-estar individual (DRUMMOND *et al.*, 2005). No Brasil, há relato de apenas um estudo que entrevistou pacientes com câncer, profissionais de saúde e leigos a respeito de sua preferência em priorizar sobrevida ou qualidade de vida em um tratamento. Todos os três grupos priorizaram mais tempo de sobrevida do que qualidade de vida, mas a tendência foi dos pacientes com câncer priorizarem sobrevida em maior grau. Neste estudo, o estadiamento do tumor não teve associação com a preferência dos pacientes, mas é discutido se o pouco entendimento do paciente quanto ao seu diagnóstico e prognóstico leve a um viés do resultado (MARTA *et al.*, 2014).

## **JUSTIFICATIVA**

A avaliação de tecnologias em saúde é um grande campo de informação aos gestores que buscam otimizar as políticas em saúde. Como no Brasil a inclusão da ATS é recente nas discussões em saúde, diversas áreas carecem destes estudos. Principalmente a oncologia, que é uma área que agrega muitos gastos em saúde e também é atribuída uma grande carga de doença. Estudar nesta tese o câncer de pulmão foi imperativo, pois além de ser o mais letal dentre os cânceres agrega uma sobrecarga econômica devido ao alto custo de suas intervenções em toda a linha de cuidado.

No Brasil, a partir da Lei 12.401/2011 todas as propostas de incorporação de novas tecnologias ou alterações em protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas do Sistema Único de Saúde devem passar por avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). O papel da CONITEC é assessorar o Ministério da Saúde quanto às tomadas de decisão e recomendações a serem deliberadas no sistema de saúde. Além de dados de eficácia, segurança e efetividade, as novas propostas são analisadas também sob a perspectiva dos estudos de avaliação econômica e impacto orçamentário (BRASIL, 2011).

É objeto ainda da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/DECIT/MS) a implementação da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer (RNPCC) com o objetivo de articular pesquisa clínica em câncer entre as instituições do Sistema Único de Saúde. Compete ao Instituto Nacional de Câncer (INCA) a gestão da rede, que tem como um dos objetivos incentivar a definição e implantação de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas, além de produzir e difundir conhecimentos voltados à melhoria da qualidade da atenção oncológica.

Em julho de 2011 o grupo de pesquisa da Coordenação de Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Câncer encerrou o recrutamento do estudo clínico PS2. Este estudo foi o primeiro estudo fase III, multicêntrico, conduzido pelo INCA que contou com a participação de 8 centros de pesquisa brasileiros e um centro americano. O ensaio clínico consistia na comparação entre dois esquemas quimioterápicos, mas a grande novidade para a comunidade científica é que era a primeira vez que se conduzia um estudo clínico dedicado à população de pacientes com câncer de pulmão avançado e performance status 2. A partir do impacto dos dados de eficácia publicados (ZUKIN *et al.*, 2013; WEST, 2013),

ficou uma lacuna e consequente oportunidade a ser preenchida com os dados econômicos acerca deste estudo.

Ainda entre 2009-2011, uma questão de muitas discussões no Ministério da Saúde era quanto à demanda de incorporação do procedimento PET-*scan* no sistema público de saúde brasileiro. Já havia evidências de ganhos em acurácia com o PET/TC desde sua entrada no mercado em 2001 (TOWNSEND, 2008). No Brasil, este exame começou a fazer parte do rol de procedimentos da saúde suplementar para o estadiamento inicial do câncer de pulmão não-pequenas células e no estadiamento primário dos linfomas a partir de 2009 (AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE, 2010a e 2010b). Porém, para sua incorporação no Sistema Único de Saúde havia a grande necessidade de gerar estudos com foco em acurácia e dados econômicos. Sob coordenação da Prof.<sup>a</sup> Rosângela Caetano, pesquisadora do Instituto de Medicina Social da Universidade Estadual do Rio de Janeiro, surgiu a oportunidade de colaborar com parte da pesquisa “Custo-efetividade da tomografia de emissão de pósitrons (PET) com F18-fluro-2-desoxi-D-glicose (18F-FDG) nas seguintes aplicações em oncologia: câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de tireóide e câncer de cólon e reto”, financiada através do Edital MS-SCTIE-DECIT/CNPq n° 69/ 2010 (processo 564797/ 2010-3).

Sendo assim, a elaboração desta tese concorre com a realização de dois estudos inéditos de avaliação econômica para o câncer de pulmão, usando o cenário do sistema público de saúde brasileiro. A expectativa é que tanto os resultados gerados, quanto as discussões apresentadas possam contribuir para melhorias na qualidade da atenção oncológica do câncer de pulmão.

## **OBJETIVOS**

## **OBJETIVO GERAL**

Abordar o tema avaliações de tecnologias em saúde e contribuir com dados econômicos a fim de subsidiar discussões estratégicas que possam ter impacto na redução da carga de doença do câncer de pulmão no Brasil.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Estimar a relação custo-efetividade no tratamento com a combinação carboplatina e pemetrexede frente ao pemetrexede isolado em pacientes com câncer de pulmão avançado e performance status 2
- Estimar a relação custo-efetividade da adição do PET-*scan* no estadiamento inicial convencional do câncer de pulmão de células não pequenas

## **CAPÍTULO 1**

ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE DA COMBINAÇÃO CARBOPLATINA E PEMETREXEDE EM PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO AVANÇADO E PERFORMANCE STATUS 2

## 1.1 INTRODUÇÃO

A medida do performance status (PS) é amplamente utilizada na avaliação geral dos pacientes com câncer. Este indicador mensura a capacidade funcional do paciente, auxiliando o clínico na decisão de qual conduta será mais adequada ao estado do doente. Existem três principais escalas para mensurar o PS: a escala da Organização Mundial de Saúde, a escala do performance status de Karnofsky (KPS) e a escala do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) (OKEN *et al.*, 1982).

No câncer de pulmão, assim como para outras neoplasias, o indicador performance status é um potente fator de prognóstico. Os pacientes com doença avançada já apresentam taxas de sobrevida muito pequenas, especialmente aqueles com PS qualificado como marginal ou ruim (ECOG PS  $\geq$  2). Dos pacientes com câncer de pulmão avançado e PS 2, a mediana de sobrevida não alcança 6 meses (BRUNDAGE, DAVIES, MACKILLOP, 2002). A literatura mostra que a frequência destes pacientes não é pequena, chegando a atingir 40% no momento do diagnóstico (LILENBAUM *et al.*, 2006).

Os protocolos recomendam tratamento de suporte e controle clínico dos sintomas para o grupo com doença avançada e PS  $>$  2. Entretanto, a recomendação sobre a melhor abordagem do paciente com PS 2 ainda é dúbia. Até recentemente, os poucos estudos clínicos que apresentavam dados com a população PS 2 tinham suas análises baseadas em subgrupos do estudo, e por vezes tratando o paciente PS2 junto com pacientes de idade avançada.

Em 2004, o protocolo da sociedade europeia dos oncologistas recomendou quimioterapia com agente único ou terapia combinada com platina em primeira linha para os pacientes PS 2 (GRIDELLI *et al.*, 2004). Estudos de fase III, que incluíram uma pequena parcela desta população, mostraram que vinorelbina, paclitaxel e gencitabina apresentaram ganho em 4,5, 1,2 e 0,6 meses de sobrevida, respectivamente, quando comparado com tratamento de suporte (THE ELDERLY LUNG CANCER VINOURELBINE ITALIAN STUDY GROUP, 1999; RANSON *et al.*, 2000; ANDERSON *et al.*, 2000). O estudo



CALGB 9730 mostrou também que a combinação carboplatina e paclitaxel era mais favorável do que tratar somente com paclitaxel (mediana de sobrevida 4,7 vs 2,4 meses) (LILENBAUM *et al.*, 2005).

Recentemente, dois estudos dedicados para população PS 2 foram publicados. O primeiro conduzido pelo nosso grupo elegeu 205 pacientes e comparou o uso de pemetrexede e pemetrexede combinado com carboplatina. O regime combinado apresentou ganho em sobrevida livre de progressão (mediana de 5,8 vs 2,8 meses) e sobrevida global (mediana 9,3 vs 5,3 meses) comparado ao uso do agente único. Quanto à toxicidade, o uso combinado acarretou leve aumento na frequência de eventos adversos grau 3 e 4, mas também levou a ocorrência de quatro óbitos relacionados a terapia (ZUKIN *et al.*, 2013). O estudo CAPP-2 iniciou a inclusão dos pacientes PS 2 com o objetivo de comparar gemcitabina mais cisplatina versus gemcitabina. O estudo foi interrompido precocemente com 57 pacientes recrutados, porém demonstrou resultados favoráveis a combinação (sobrevida global mediana de 5,9 vs 3 meses) (MORABITO *et al.*, 2013).

A literatura discute se ainda é cedo para deliberar recomendações baseadas nestas evidências, mas parece favorável ao tratamento combinado com platina nos pacientes PS 2 (PETERS *et al.*, 2012; WEST, 2013). Este nosso estudo quer contribuir com evidências econômicas a cerca desta discussão. O câncer de pulmão agrega uma carga econômica grande para sociedade com tratamentos de alto custo, porém com resultados em saúde ainda pouco satisfatórios. E hoje, não somente dados de eficácia, mas evidências de custo participam do processo de tomada de decisão para a incorporação de uma nova tecnologia no sistema de saúde.

Sendo assim, este estudo quer estimar a relação custo-efetividade da combinação carboplatina e pemetrexede frente ao pemetrexede isolado em pacientes com câncer de pulmão avançado e performance status 2.

## **1.2 MÉTODO**

### **População**

A população deste estudo corresponde aos pacientes incluídos no estudo clínico multicêntrico randomizado fase III conduzido pelo Instituto Nacional de Câncer, em que comparou a combinação carboplatina e pemetrexede versus pemetrexede (ZUKIN *et al.*, 2013). Neste ensaio clínico, a população incluída apresentava diagnóstico de câncer de pulmão avançado, estadiamento IIIB e IV, e performance status igual a 2 segundo critério de ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*). Os indivíduos foram randomizados em dois braços de acordo com as variáveis estadiamento, perda de peso e idade.

### **Cenário**

O estudo foi majoritariamente conduzido no Brasil, com a inclusão de oito centros de pesquisa participantes da Rede Nacional de Pesquisa em Câncer, e um centro recrutador nos Estados Unidos. Mais de 60 % dos recrutados pertenciam ao centro coordenador, o Instituto Nacional de Câncer.

### **Perspectiva do estudo**

A perspectiva de análise abordada foi a do sistema público de saúde brasileiro, na perspectiva do SUS como financiador do sistema.

## Intervenção

Tratar pacientes com performance status 2 é um desafio quando se lida com opções agressivas de tratamento como é o caso das terapias oncológicas. Para a condição avançada do câncer de pulmão e PS2, o manuseio clínico ainda é controverso por haverem poucos estudos clínicos com esta população. Na prática, as opções de tratamento empregadas são tratamento de suporte, quimioterapia com agente único ou combinada.

O pemetrexede vem se estabelecendo como opção para primeira linha de pacientes com câncer de pulmão avançado. No estudo fase II de Rusthoven e colaboradores, o grupo apresentou sobrevida global mediana de 9,2 meses e no de Clarke e colaboradores, de 7,2 meses (RHUSTOVEN *et al.*, 1999; CLARKE *et al.*, 2002). Já a toxicidade é tolerável do pemetrexede quando se faz a suplementação do ácido fólico e vitamina B12 (HANNA *et al.*, 2004).

Com base ainda em outros estudos pontuais fase II e III o painel europeu de especialistas (GRIDELLI *et al.*, 2004) e o Colégio Americano do Tórax (SOCINSKI *et al.*, 2013) recomendam que em pacientes idosos e com performance status ruim o uso da combinação de fármacos, em regime baseado em platina é a opção mais favorável de tratamento.

A partir desta proposta, o Instituto Nacional de Câncer conduziu um estudo multicêntrico fase III comparando a combinação pemetrexede e carboplatina *versus* pemetrexede como agente único.

Quanto ao mecanismo de ação o pemetrexede é da classe dos antifolatos com estrutura análoga do ácido fólico, capaz de inibir as enzimas que participam na formação dos ácidos nucleicos tais quais a timidilato sintase, diidrofolato redutase, glicinamida ribonucleotídeo formiltransferase e a aminoimidazol carboxamida ribonucleotídeo formiltransferase (SHIH *et al.*, 1997). A carboplatina é uma molécula da classe dos agentes

alquilantes que possui núcleo de platina capaz de interagir com a molécula de DNA formando ligações intra- e inter-cadeias que impedem o reparo do DNA.

O esquema de tratamento compreendeu até quatro ciclos de quimioterapia em ambos os braços, cada ciclo com duração de 21 dias. No braço 1 de tratamento os pacientes receberam pemetrexede na dose de 500mg/m<sup>2</sup>, e no braço 2 pemetrexede 500mg/m<sup>2</sup> mais carboplatina AUC 5. Todos os pacientes receberam ainda ácido fólico até 1000µg, vitamina B12 1000µg e dexametasona 4mg de acordo com protocolo estabelecido.

Os pacientes eram descontinuados da quimioterapia se apresentavam toxicidade severa ou progressão de doença.

### **Horizonte de tempo e taxa de desconto**

O horizonte da análise foi de 3 anos de seguimento para cada paciente incluído. Por conta da doença avançada e das condições clínicas da população estudada, ao término do primeiro ano de acompanhamento 72% dos pacientes já haviam falecido.

Taxas de desconto de 5% foram aplicadas para os custos e efetividade, sendo permitida na análise de sensibilidade uma variação de 0 a 10%, conforme recomendado pelas diretrizes metodológicas para avaliação econômica no Brasil (BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014a).

### **Desfechos**

Do ensaio clínico foram obtidos os dados de sobrevida global e sobrevida livre de progressão para o cálculo dos anos de vida ganhos (AV) e para o cálculo dos anos de vida

ganhos ajustados por qualidade (AVAQ). O tempo de vida dos indivíduos foi dividido em três estados: estado com doença estável, estado com progressão de doença e estado morte. Todos os pacientes incluídos no estudo começaram no estado doença estável e a transição sucedeu caso ocorresse evento progressão de doença ou evento óbito.

O ensaio clínico não contemplou avaliação da qualidade de vida dos pacientes. E ainda, não há dados de qualidade de vida disponíveis para a população brasileira com câncer de pulmão na literatura. Por isso, optou-se por utilizar os dados de utilidade do estudo de Nafees e colaboradores, que vem sendo amplamente utilizado nos estudos de custo-efetividade em outros países (NAFEES *et al.*, 2008; TSCUCHIYA *et al.*, 2011; MATTER-WALSTRA *et al.*, 2012). Os valores de utilidade representam a preferência dos pacientes para diferentes estados de saúde, com nota no intervalo de 0 (morte) até 1 (perfeita saúde). O valor da utilidade usado para o estado doença estável foi de 0,653 e para estado progressão de doença 0,473.

A escolha dos AVAQ como efetividade quer expressar o benefício do ganho em sobrevida livre de progressão, capaz de ser expresso através do ajuste ponderado com a qualidade de vida atribuída para cada estado. Nesta população em particular, o ganho em sobrevida livre de progressão e o grau de toxicidade do tratamento está estritamente associado à melhor resposta a intervenção.

## **Custos**

Para esta análise somente os custos diretos foram estimados através da perspectiva do sistema público de saúde brasileiro (SUS). Os valores foram referentes ao ano base 2012. Os custos foram calculados para cada paciente de acordo com o consumo de recursos estimados da base de dados do ensaio clínico.

Os custos dos fármacos foram baseados no custo médio de aquisição no sistema público, extraído das atas de registro de preço disponíveis no Portal de Compras do

Governo Federal (Comprasnet) (BRASIL/MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, ORÇAMENTO E GESTÃO). O custo por dose foi calculado multiplicando o custo unitário de 1 mg do fármaco pela dose em miligramas administrada e pelo número de ciclos realizados. A base de cálculo da dose foi estabelecida em protocolo clínico onde os pacientes faziam  $500\text{mg}/\text{m}^2$  de pemetrexede a cada ciclo e carboplatina  $\text{AUC} = 5$ .

O custo do manejo das reações adversas foi calculado com base na tabela de reembolso SUS de procedimentos, disponível no Sistema de Gerenciamento da Tabela Unificada de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE). Somente as reações adversas classificadas em grau 3, 4 ou 5 foram consideradas no custeio. Com base no evento adverso registrado na base de dados, foi possível estimar o custo do procedimento utilizado para o manejo do evento. Nos casos com internação hospitalar foram atribuídos custos da diária hospitalar multiplicados pelo tempo de internação.

Os custos dos exames de acompanhamento clínico da doença foram divididos em custo do exame de imagem, exames laboratoriais e consulta médica. A rotina de realização da tomografia computadorizada de tórax era de uma tomografia a cada dois meses durante o tratamento quimioterápico e, após, uma tomografia a cada três meses até progressão da doença. Os exames laboratoriais compreendiam hemograma completo, creatinina, uréia, bilirrubina total e frações, transaminases hepáticas e fosfatase alcalina. A prática de realização era de um para cada ciclo de quimioterapia e, após, um a cada três meses até progressão. Para o cálculo das consultas médicas foi utilizada a recomendação em protocolo de uma consulta para cada ciclo e uma consulta por mês até final do seguimento.

O custo do estado progressão de doença não foi incluído no modelo. A falta de informação relativa ao tratamento da progressão no estudo base, além do tempo entre o estado progressão e o estado morte ser semelhante nos dois braços, levou a assumirmos o pressuposto que o comportamento da doença no estado progressão seria semelhante nos dois braços e, portanto, não impactaria no modelo.

Os parâmetros do modelo são descritos na tabela 1.1 com os valores do caso base e os intervalos utilizados na análise de sensibilidade.

**Tabela 1.1:** Custo unitário dos fármacos e procedimentos do caso base e seus respectivos limites superior e inferior

Parâmetros	Variação			Referências
	Valor referência	Mínima	Máxima	
Taxa de desconto	0,05	0	0,1	BRASIL/MS, 2014a
<b>Custo unitário (R\$)</b>				
Custo hospitalização (cada 4 dias)	367,44	293,95	440,93	BRASIL/MS/SIGTAP, 2015
Custo pemetrexede (por mg)	9,13	4,38	8,75	BRASIL/COMPRASNET, 2015
Custo carboplatina (por mg)	0,36	0,18	0,43	BRASIL/COMPRASNET, 2015
Tomografia computadorizada tórax	136,41	109,13	163,69	BRASIL/MS/SIGTAP, 2015
Exames laboratoriais	15,85	12,68	19,02	BRASIL/MS/SIGTAP, 2015
Consultas médicas	10,00	8,00	12,00	BRASIL/MS/SIGTAP, 2015
Manejo do evento adverso (grau 3 a 5)	cada evento adverso tem custo	-20%	+20%	BRASIL/MS/SIGTAP, 2015
<b>Efetividade</b>				
Utilidade do tempo até progressão	0,65	0,31	0,67	NAFEES <i>et al.</i> , 2008
Utilidade da progressão de doença	0,47	0,43	0,47	NAFEES <i>et al.</i> , 2008

## Método de Análise

O estudo de custo-efetividade foi estruturado com base nos dados primários de pacientes. Do ensaio clínico foram randomizados 217 pacientes, porém 12 deles retirados devido aos critérios de exclusão. Para a análise econômica, dos 205 pacientes elegíveis ao ensaio clínico, foram subtraídos 40 pacientes que não eram do subtipo histológico adenocarcinoma. No decorrer do estudo clínico foi recomendado que o pemetrexede seria indicado somente para adenocarcinoma, se tornando um critério de elegibilidade. Por isso, somente estes pacientes foram considerados na análise.

Todo o modelo de análise foi desenvolvido em plataforma Excel® (Microsoft Office Excel, versão 2010) com auxílio do Microsoft Visual Basic for Applications versão 7.0.

Os valores médios de custo e efetividade foram sumarizados e calculadas suas diferenças entre custo e efetividade entre os ramos. Através da diferença entre as médias de custo e efetividade dos grupos foi calculado o custo e a efetividade incremental, assim como o erro padrão acerca desta diferença. O coeficiente de correlação para custo e efeito dos grupos também foi calculado, pois os dados de custos e efeitos foram obtidos de um mesmo paciente em cada ramo. A razão custo-efetividade incremental foi calculada em função da diferença de custo sobre a diferença de efetividade, obtendo valores da RCEI para custo/ anos de vida e custo/ anos de vida ajustados por qualidade.

A disponibilidade de se trabalhar com dados primários de pacientes conduz a oportunidade de se analisar estocasticamente os resultados da avaliação econômica. Diferente dos modelos de decisão que podem se basear em estimativas pontuais determinísticas de custo e efeito, ou em estimativas originadas de forma probabilística por métodos de simulação, os modelos baseados em dados primários disponibilizam as informações de custo e efeito originadas de um mesmo paciente em um grupo amostral. Com isto, as diferenças observadas entre as alternativas podem ser avaliadas através de métodos formais em estatística.

A representação do grau de incerteza no estudo de custo-efetividade pode ser feito através de três abordagens principais: teste de hipótese, por estimativa e por incerteza de decisão (GRAY *et al.*, 2011).

O teste de hipótese pode ser usado para avaliar se há diferença das medidas de efeito entre os grupos. É possível convencionar a hipótese nula quando não há diferença no efeito entre o grupo controle e a intervenção, além de se avaliar a alternativa de forma unidirecional (a intervenção proposta mais efetiva) ou bi-direcional (a intervenção é mais ou menos efetiva que o controle). A desvantagem de se trabalhar com o teste de hipótese é a ênfase dada à significância estatística do resultado, que porventura pode rejeitar uma alternativa efetiva da mesma maneira em que rejeita uma alternativa com efeito próximo de zero. A factibilidade disto acontecer pode ser em parte porque os estudos clínicos muitas vezes não são planejados para apresentar diferença estatística no desfecho que será usado



na avaliação econômica. Por isto, a diferença pontual entre os grupos permanece como a melhor estimativa do efeito.

Entretanto, basear a decisão na diferença média de custo e efeito ignora a incerteza amostral associada aos valores médios. O método por estimativa é preferível, pois reporta o tamanho do efeito observado associado ao intervalo de confiança, permitindo informar a magnitude da diferença observada. Assim, a média, o erro padrão e o intervalo com 95% de confiança podem ser calculados para as diferenças incrementais das variáveis. Porém, esta abordagem simples não permite o cálculo do intervalo de confiança para a razão custo-efetividade incremental (tabela 1.3).

Para tanto, duas abordagens são aplicadas regularmente. A primeira baseada no método de Fieller que permite o cálculo exato do intervalo de confiança para a RCEI, conforme equação 1.1. O pressuposto do método é que tanto o numerador quanto o denominador da razão de custo-efetividade devem seguir um padrão de distribuição normal.

$$\frac{(\Delta E * \Delta C - z_{\alpha/2}^2 cov(\Delta E * \Delta C)) \pm \sqrt{(\Delta E * \Delta C - z_{\alpha/2}^2 cov(\Delta E * \Delta C))^2 - (\Delta E^2 - z_{\alpha/2}^2 var(\Delta E)) * (\Delta C^2 - z_{\alpha/2}^2 var(\Delta C))}}{\Delta E^2 - z_{\alpha/2}^2 var(\Delta E)}$$

Onde:  $\Delta E$  = diferença efeito;  $\Delta C$  = diferença custo;  $z_{\alpha/2} = 1,96$ ; cov = covariância; var = variância

Equação 1.1: Teorema de Fieller para o cálculo do intervalo de confiança da RCEI, assumindo que as diferenças de custo e de efeito seguem padrão de distribuição normal

Em termos de distribuição, deve ser reconhecido que este pressuposto não é totalmente razoável já que a distribuição da variável custo e da variável AVAQ frequentemente são assimétricas. A assimetria positiva é uma característica da distribuição dos custos por apresentar valores por vezes próximos de zero até valores infinitos e sempre positivos (figura 1.1: A). Em modelos analíticos de decisão, frequentemente é usada a forma de distribuição gama para os parâmetros de custo, pois pode variar de zero até valor infinito. Os valores de AVAQ usualmente estão entre zero e um, e dependendo do estado de saúde estudado a proporção dos valores tende a ficar mais próximo de zero (assimetria negativa, figura 1.1: C), e em alguns casos se pode ter até valores negativos. Entretanto,

para o AVAQ frequentemente é usada a forma de distribuição beta, assim como para parâmetros de probabilidade, pois a característica desta distribuição é definida entre o intervalo zero a um.

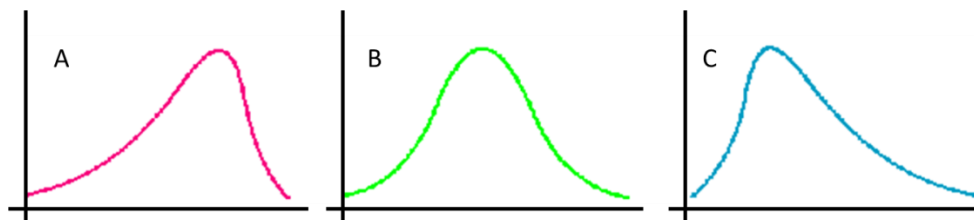


Figura 1.1: Formas de distribuição das variáveis. A: distribuição assimétrica negativa, ou “right-skew”; B: distribuição normal; C: distribuição assimétrica positiva ou “left-skew”

Para não basear o cálculo do intervalo de confiança assumindo um pressuposto não verdadeiro das formas de distribuição, a abordagem não-paramétrica de *bootstrapping* pode ser a mais indicada. Nesta técnica, os casos observados da amostra são considerados representantes da população real de interesse, e por isso são aleatoriamente selecionados repetidas vezes formando  $n$  amostras de tamanho igual a amostra observada do estudo. A partir disto, é possível calcular a média de cada amostra e inferir a variação estatística em torno do valor de interesse. Abaixo é definida passo a passo a técnica de *bootstrapping*:

1. Dos pacientes da amostra controle (de tamanho igual a  $n$ ), é tomado de forma aleatória  $n$  pacientes desta mesma amostra, todos sempre com igual chance de serem selecionados, para que se forme uma nova amostra. Destes pacientes são memorizados os dados em pares custo-efeito para que se retenha a covariância existente no grupo;
2. Desta nova amostra é calculada a média ou outra medida estatística de interesse para o custo e o efeito, e retido os valores;

3. O mesmo é feito para o grupo com a intervenção;
4. Dos valores médios do grupo controle e da intervenção é calculada a diferença de custos, diferença de efeitos e a razão custo-efetividade incremental;
5. As etapas 1 a 4 são numerosamente repetidas até se obter uma distribuição amostral robusta (de 1.000 a 10.000 simulações) dos valores da RCEI.

No plano de custo-efetividade é possível plotar os valores das diferenças de custo e efeito simuladas para observar a densidade associada aos valores estimados. Cada ponto plotado corresponde a um valor de RCEI. Ordenando os valores obtidos da RCEI é possível ainda identificar 2,5% dos valores que caem nos limites extremos inferior e superior dos pontos, definindo o intervalo com 95% de confiança da RCEI dentro deste limite.

O quadro 1.1 mostra a composição das fórmulas e Macros desenhada para a técnica do *bootstrapping*, desenvolvidas em plataforma Excel<sup>®</sup> com suplemento da plataforma Visual Basic for Applications (VBA).

Quadro 1.1: Composição das fórmulas e macros. Exemplo de funções em excel e VBA para a execução da técnica de *bootstrapping*

```

* Seleção aleatória dos pacientes para composição da nova amostra.
Função = (ARRED(ALEATÓRIOENTRE(0;100);0))+1
* Retomar aos valores correspondentes de custo e efeito de cada paciente
para a nova amostra
Função =PROCV(A8;valores!$A$2:$B$102;2)
* Calcular o valor médio da variável para a nova amostra
Função =MÉDIA(B8:B107)
* Comando das Macros para gravação repetida dos valores médios da
variável
Sub bootstrapping()
Sheets("Bootstrapping").Select
Index = 0
Range("B111:I111").Select
Selection.Copy
Do While Index < 1000

Range("M8").Select
ActiveCell.Offset(Index, 0).Range("A1").Select
Selection.PasteSpecial Paste:=xlValues, Operation:=xlNone, SkipBlanks:=
_False, Transpose:=False
Index = Index + 1
Loop
End Sub

```

Até aqui as técnicas descritas podem definir a margem de confiança da RCEI. Entretanto este valor não define se a intervenção é custo-efetiva, pois só é possível afirmar quando a RCEI é comparada com o valor que se quer investir para obter uma unidade de saúde.

Para avaliar se uma estratégia é custo-efetiva frente à outra, é necessário avaliar se o valor da RCEI está abaixo de um determinado limiar, normalmente designado como a disponibilidade em se pagar para ganhar um ano de vida ajustado por qualidade. Nos países onde não há um limite pré-estabelecido, a Organização Mundial de Saúde convencionou que, para países com nível de desenvolvimento econômico como o Brasil, valores de até três vezes o valor do produto interno bruto *per capita* (PIB<sub>pc</sub>) são considerados atrativos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001).

A terceira abordagem para representar o grau de incerteza em torno da RCEI incorpora na análise valores da disponibilidade em pagar através da curva de aceitabilidade de custo-efetividade. A curva mostra qual a probabilidade da intervenção ser custo-efetiva ou ainda qual é a mais custo-efetiva quando há mais de uma estratégia em comparação. Ela é construída em função da disponibilidade em pagar por uma unidade de saúde (equação 1.2). Quanto maior a disponibilidade em pagar, maior será a proporção de valores da RCEI replicados no *bootstrapping* que serão custo-efetivos.

$$f(x) = \Delta C - WtP * \Delta E$$

Onde:  $\Delta C$  = diferença de custo;  $WtP$  = disponibilidade a pagar;  $\Delta E$  = diferença em efetividade.

Equação 1.2: Função para construção da curva de aceitabilidade de custo-efetividade, em função da disponibilidade de investimento por uma unidade de saúde

A proporção dos valores negativos para cada valor da “disponibilidade a pagar” testado representa a probabilidade da estratégia ser custo efetiva. A curva é construída a partir da testagem de vários valores para  $WtP$ . Os valores das diferenças de custo e efetividade provêm das replicações de *bootstrapping*.

### **Análise de sensibilidade**

Análise de sensibilidade univariada foi realizada ainda para analisar o impacto da incerteza de cada parâmetro do modelo frente à RCEI. Os custos unitários de aquisição do pemetrexede foram variados a partir do custo de aquisição do medicamento de referência em 2012 e valores de aquisição praticados pós queda da patente, valor 50 % menor. Os custos da carboplatina foram variados em mais ou menos 20%, permitindo avaliar flutuações de preço do mercado. Os valores de reembolso do SUS para cada procedimento também foram variados em 20% para simular possíveis ajustes da tabela. Os valores de

utilidade para o estado doença estável foram variados em um intervalo que incorporasse a queda da qualidade de vida advinda dos eventos adversos como fadiga, neutropenia, neutropenia febril, diarreia, náusea e vômito.

### 1.3 RESULTADOS

Custos e efeitos foram obtidos através da média de custos e média de efeitos para cada alternativa. A tabela 1.2 mostra os custos sumários de cada parâmetro para o caso de referência resultantes do ensaio clínico PS2.

**Tabela 1.2:** Dados de custo e efetividade sumários calculados do ensaio clínico PS2

	P (n=81)	CP (n=84)
<b>Desfechos</b>		
Número de ciclos, média	3,2	3,5
Número de eventos adversos, grau 3 a 5	51	78
Estado tempo até progressão, média de sobrevida (meses)	4,1	7,3
Estado progressão de doença, média de sobrevida (meses)	4,4	3,3
<b>Custos, média (R\$, 2012)</b>		
Tratamento quimioterápico	22.922,82	25.779,23
Evento adverso - tratamento	160,02	185,86
Evento adverso - hospitalização	322,08	227,46
Exames de imagem	325,03	477,43
Exames laboratoriais	78,47	90,57
Consultas médicas	91,48	111,31
<b>Custo total, média</b>	<b>23.898,03</b>	<b>26.864,96</b>
<b>Custo incremental</b>		<b>2.966,93</b>
<b>Efetividade</b>		
Anos de vida ganho, média	0,71	0,88
Anos de vida ganho, incremental		0,16
Anos de vida ajustados por qualidade, média	0,40	0,52
Anos de vida ajustados por qualidade, incremental		0,12
<b>Razão incremental (Custo/ efeito)</b>		
<b>RCEI (R\$ /AV)</b>	<b>18.264,45</b>	
<b>RCEI (R\$/AVAQ)</b>	<b>23.912,68</b>	

RCEI: Razão custo-efetividade incremental; AV: anos de vida; AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade de vida; P: pemetrexede; CP: carboplatina + pemetrexede

A razão custo-efetividade incremental foi calculada a partir da razão entre a diferença de custo e a diferença de efetividade. A efetividade é apresentada através dos anos de vida ganhos e dos anos de vida ajustados por qualidade de vida (AVAQ).

A tabela 1.3 é um consolidado dos resultados, evidenciando o valor médio da variável custo, variável anos de vida e variável AVAQ. A tabela mostra ainda o ganho incremental das variáveis, e seu intervalo de confiança. O custo incremental comparando carboplatina mais pemetrexede frente ao uso de pemetrexede isolado foi de R\$ 2.966,92 (IC<sub>95%</sub> R\$633,02 – R\$5.300,83). A efetividade incremental em AVAQ foi 0,12 (IC<sub>95%</sub> 0,03-0,22). A razão custo-efetividade incremental foi 23.912,68 reais por um ano de vida ganho ajustado por qualidade.

Tabela 1.3: Representação do grau de incerteza através do método por estimativa do intervalo de confiança do custo e efeito

	Pemetrexede (n=81)				Pemetrexede + carboplatina (n=84)					
		Média	Erro padrão		Correlação	Média	Erro padrão		Correlação	
<b>Custo (R\$)</b>	$\mu_{C1}$	23,897.98	$se_{C1}$	885.78		$\mu_{C2}$	26,864.90	$se_{C2}$	795.85	
<b>Anos de vida</b>	$\mu_{AV1}$	0.71	$se_{AV1}$	0.06		$\mu_{AV2}$	0.88	$se_{AV2}$	0.06	
<b>AVAQ</b>	$\mu_{AVAQ1}$	0.40	$se_{AVAQ1}$	0.03		$\mu_{AVAQ2}$	0.52	$se_{AVAQ2}$	0.04	
<b>Custo/ AV</b>					$p_{C1,E1}$	0.51			$p_{C2,E2}$	0.59
<b>Custo/ AVAQ</b>					$p_{C1,E1}$	0.55			$p_{C2,E2}$	0.58
		<b>Diferença (Intervenção 2 - Intervenção 1)</b>								
		Média	Erro padrão		IC 95% (inferior)	IC 95% (superior)				
<b>Custo (R\$)</b>	$\mu_{\Delta C}$	2,966.92	$se_{\Delta C}$	1,190.79	633.02	5,300.83				
<b>Anos de vida</b>	$\mu_{\Delta AV}$	0.16	$se_{\Delta AV}$	0.09	-0.01	0.34				
<b>AVAQ</b>	$\mu_{\Delta AVAQ}$	0.12	$se_{\Delta AVAQ}$	0.05	0.03	0.22				
		<b>Razão Custo-Efetividade Incremental</b>								
<b>Custo/ AV</b>		18,264.42								
<b>Custo/ AVAQ</b>		23,912.68								

AVAQ: Anos de vida ajustados por qualidade de vida; AV: anos de vida; IC: intervalo de confiança

Como esta abordagem por estimativa não permite o cálculo do intervalo de confiança para a razão custo-efetividade incremental, o intervalo com 95% de confiança para a RCEI foi calculado primeiramente através do teorema de Fieller. Seguindo a equação 1.1, o intervalo com 95% de confiança foi de R\$ 7.758,45 a R\$ 77.063,13 para a RCEI de R\$ 23.912,68/ AVAQ.



Através da replicação por *bootstrapping* dos valores da RCEI foi possível estimar o intervalo de confiança da distribuição dos novos valores (replicados 1.000 vezes). O valor médio da RCEI foi R\$ 22.336,26/AVAQ, e o valor mediano R\$ 24.029,58/ AVAQ, valores bem próximos ao da estimativa média de ponto (R\$ 23.912,68/ AVAQ). O IC<sub>95%</sub> da RCEI apresentou entre R\$ 3.278,55 a 77.794,05. A dispersão dos novos valores da RCEI obtidos pela técnica do *bootstrapping* é mostrada na figura 1.2.

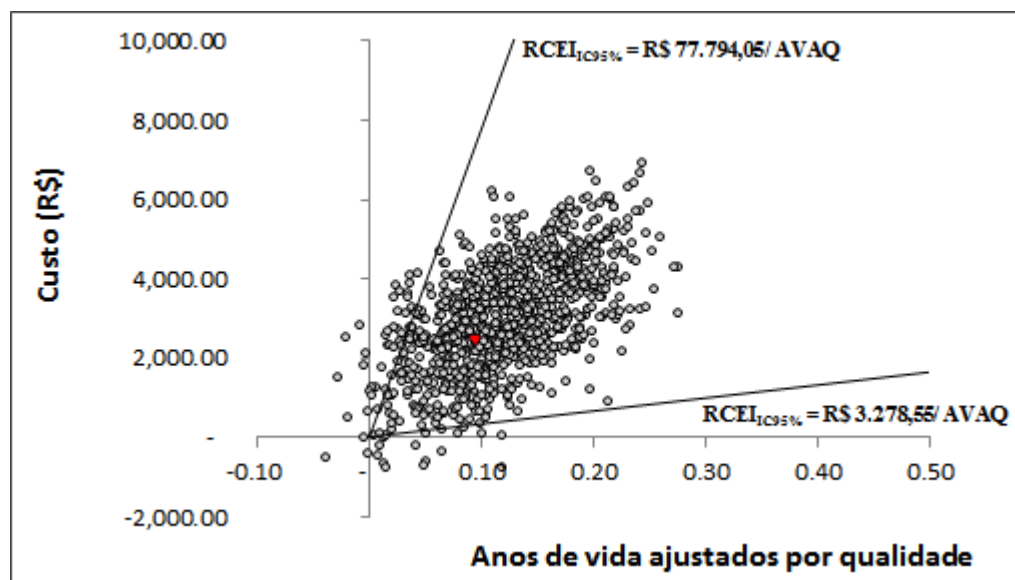


Figura 1.2: Plano custo-efetividade com as diferenças de custo e efetividade replicadas pela técnica de *bootstrapping* com 1.000 simulações. As linhas contínuas demarcam o intervalo de pontos que estão dispersos dentro do intervalo de confiança 95%

Considerando o valor de 1 PIB<sub>pc</sub> no Brasil para o ano de 2012 (R\$ 23.500,00) (WORLD BANK, 2014), ano de referência dos valores do estudo de custo-efetividade, uma estratégia poderia ser custo-efetiva com até R\$ 70.000,00 por AVAQ ganho. O resultado da RCEI ficou em R\$23.912,68/AVAQ, valor bem próximo ao valor de 1 PIB<sub>pc</sub>. Porém seu intervalo de confiança variou entre 7.758,45 - 77.063,13 através da estimativa pelo método de Fieller, e entre 3.278,55 a 77.794,05 pela técnica de *bootstrapping*. Com o intervalo de

confiança ultrapassando o limite estabelecido, não é adequado afirmar que a intervenção analisada é custo-efetiva.

O que pode ser feito é analisar a probabilidade da estratégia ser custo-efetiva. Trabalhando com diferentes limiares de custo-efetividade, é possível estabelecer a proporção de pontos (valores da RCEI obtidos pelo *bootstrapping*) que ficam com um custo/ AVAQ abaixo do limiar (equação 1.2). Com R\$ 20.000,00 disponíveis para pagar por um ano de vida, a combinação pemetrexede mais carboplatina tem mais de 90% de chance de ser custo-efetiva. Disponibilizando R\$ 30.000,00 por ano de vida ajustado por qualidade, a combinação também teria uma probabilidade de ser custo-efetiva acima de 90% (figura 1.3).

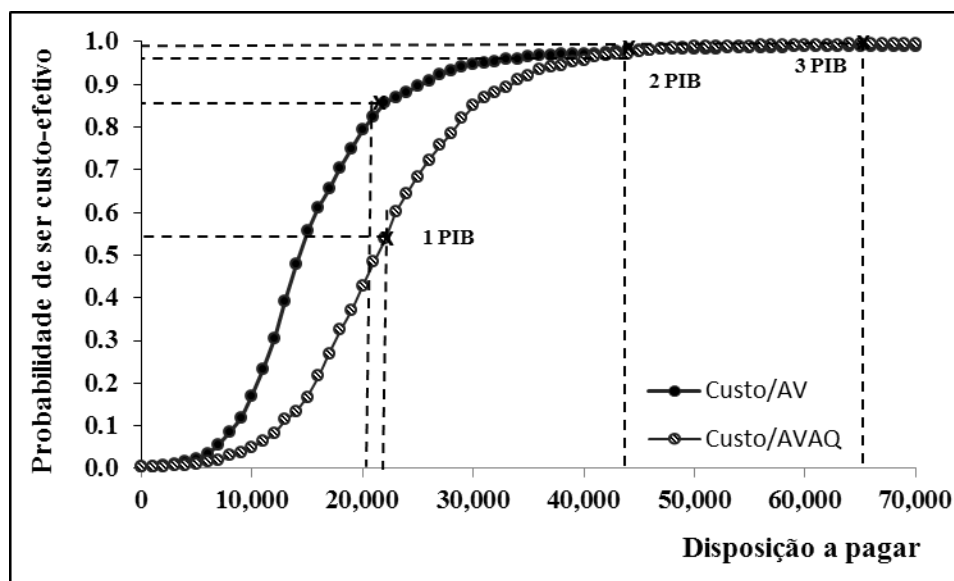
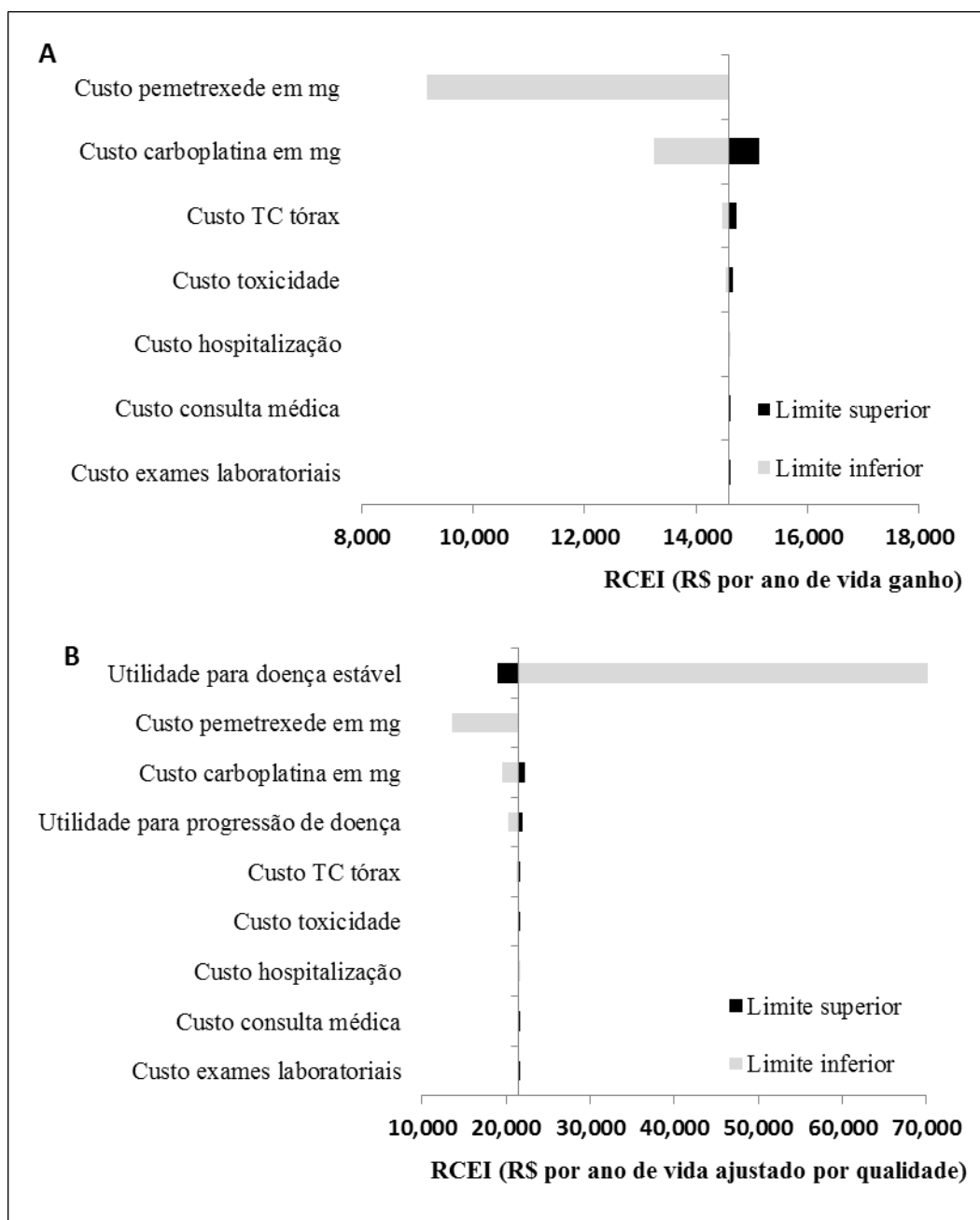


Figura 1.3: Curva de aceitabilidade de custo-efetividade para a estratégia pemetrexede mais carboplatina comparada com pemetrexede; 1PIB = R\$ 23.500,00; AV: ano de vida ganho; AVAQ: ano de vida ajustado por qualidade

A análise de sensibilidade determinística foi realizada para avaliar o impacto dos parâmetros que não foram coletados diretamente do estudo clínico e que podem gerar incerteza no modelo. O resultado da análise mostra que os parâmetros com maior impacto

no modelo são os custos dos fármacos, principalmente do pemetrexede, e os valores de utilidade quando o impacto é confrontado com a razão custo/ AVAQ (figura 1.4).



**Figura 1.4:** Diagrama de Tornado evidenciando os parâmetros que causam maior impacto na razão custo-efetividade incremental. Em A: custo/ anos de vida; e em B: custo/ anos de vida ajustados por qualidade

## 1.4 DISCUSSÃO

A entrada de novos fármacos na prática clínica segue de maneira ascendente, mesmo que sua adição leve a modestas mudanças no prognóstico da doença. No caso do câncer de pulmão avançado as estratégias oferecem pequenos ganhos em sobrevida e em qualidade de vida, porém sem mudanças significativas no curso da doença. A população que chega ao momento do diagnóstico com prognóstico ruim ainda passa pela dúvida dos prescritores sobre se a melhor abordagem é tratar ou somente oferecer suporte clínico da doença. A literatura evidencia o benefício de tratar a população PS2 com quimioterapia, mas não recomenda tratamento para pacientes com PS acima de 3. Ensaios clínicos mostram o benefício da quimioterapia com agente único de platina, gencitabina, paclitaxel ou vinorelbine ou regime combinado de cisplatina com paclitaxel. Porém, todas estas evidências foram derivadas de análises de subgrupos dentro de ensaios clínicos maiores que incluíram pacientes de idade avançada ou com PS2.

Recentemente, o nosso grupo conduziu um estudo de fase III randomizado dedicado a população PS2 em estágio avançado do câncer de pulmão. O estudo comparou duas estratégias de tratamento ainda não testadas nesta população, o uso do pemetrexede isolado frente ao uso do pemetrexede combinado à carboplatina. Com um seguimento mediano de 27 meses foi demonstrada superioridade da combinação pemetrexede mais carboplatina em termos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta. Entretanto, dizer que um tratamento é superior em eficácia não quer dizer que é superior em efetividade ou ainda se é custo-efetivo. Em diversos países, incluindo o Brasil, o processo de incorporação de uma nova tecnologia leva em consideração o levantamento de dados de custo ou ainda outros desfechos em saúde como o ganho de sobrevida ajustado à qualidade de vida do paciente.

Este capítulo da tese quis expor a relação custo-efetividade de duas estratégias recentemente comparadas em ensaio clínico, levantando evidências econômicas que podem auxiliar no processo de decisão sobre a indicação e incorporação do protocolo proposto. O modelo foi analisado sob a perspectiva do sistema de saúde público brasileiro, pois mais de

90% dos pacientes incluídos no estudo eram provenientes de centros brasileiros. Foram considerados somente custos diretos de aquisição dos fármacos, manejo dos eventos adversos, internação e acompanhamento clínico incluindo exames até o término do seguimento.

Os custos foram analisados conforme o uso de recursos estimados da base de dados e os valores praticados no mercado em 2012. Ao se analisar o modelo à luz da tomada de decisão, é necessário compreender quais os custos que mais impactam nos resultados, para que estes dados possam ser criticamente analisados em outro cenário ou a partir de reajustes dos custos unitários.

O principal direcionador de custos encontrado foi o custo de aquisição do pemetrexede. O modelo considerou o preço de aquisição do medicamento de referência praticado em meados de 2012, época anterior à queda da patente. Entretanto, na análise de sensibilidade foi considerado o valor 50% menor do pemetrexede similar, levando a uma queda de 36% da RCEI.

Os custos do tratamento tomaram como base de cálculo a dose exata prescrita do medicamento. Entretanto, a realidade da rotina de manipulação mostra que há frequentemente desperdícios de dose, quer seja pelo frasco não conter a exata dose necessária ao paciente ou pela rotina de administração não possibilitar a minimização das perdas. Considerando um cenário com desperdício de dose no frasco foi observado um aumento de 25% no custo médio do tratamento para ambos os grupos. Observando que a RCEI não sofreu impacto com a mudança, optamos por manter os resultados do caso de referência com o cálculo da dose exata, já que a simulação de um cenário com desperdício do fármaco também não mimetiza a realidade de diversos centros de manipulação.

Custos inerentes ao procedimento quimioterápico como manipulação e administração dos fármacos, profissionais envolvidos, custos administrativos e materiais consumidos não foram incluídos na análise. O sistema de reembolso de um procedimento quimioterápico no SUS pode ser visto como simples na perspectiva do pagador, porém complexo do ponto de vista do provedor. Para o pagador é simples, pois se tem um valor fixo de reembolso que agrega custos dos recursos consumidos para tratar determinado

estágio da doença. Para o provedor do serviço não é tão simples, pois as guias são de valores fixos, mas que permitem o uso de diferentes protocolos clínicos para uma mesma indicação. A decisão sobre qual protocolo usar depende do definido pela unidade de saúde. Em todo caso, as discussões sobre o reajuste da tabela de reembolso perpassam principalmente pela inclusão de novos medicamentos para as indicações clínicas em questão. Considerações sobre custos de administração, recursos humanos e outros recursos consumidos são reajustados de forma agregada em valores fixos, sendo o medicamento o direcionador de custo da guia de reembolso. Por isto, consideramos somente os custos dos medicamentos no modelo já que a perspectiva adotada foi a do SUS pagador.

Os custos indiretos não foram considerados na análise, porém é de nosso conhecimento o quão impactante estes custos podem ser para a sociedade. Um estudo brasileiro em câncer de colo uterino mensurou os custos indiretos relacionados a transporte dos pacientes e perda de produtividade, estimados na ordem de 230 mil e um milhão e quinhentos mil reais para o ano de 2006, respectivamente (NOVAES *et al.*, 2013).

Os desfechos em saúde foram expressos em anos de vida ganhos e anos de vida ajustados por qualidade de vida. O ensaio clínico de base do modelo econômico não mensurou a qualidade de vida dos pacientes. Embora as características da população brasileira sejam muito diferentes da população britânica, foram utilizados os valores de utilidade do estudo de Nafees e colaboradores. O estudo entrevistou indivíduos sobre diferentes estágios do câncer de pulmão avançado, através da técnica do *standard gamble*. Embora o sistema de saúde britânico seja muito diferente do brasileiro, e, por conseguinte as expectativas dos pacientes em relação ao seu estado de saúde sejam muito diferentes, o estudo contou com estágios de doença semelhantes ao nosso estudo. No Brasil ainda não há uma avaliação dos valores de utilidade para os estados de saúde do câncer de pulmão na perspectiva dos brasileiros.

Uma grande limitação dos modelos econômicos baseados em um único estudo clínico é não permitir a generalização dos resultados para outros cenários. Mas também se torna vantajoso já que há a possibilidade de se trabalhar com dados reais primários de pacientes e não com probabilidades como é o caso dos modelos de análise de decisão.

Este trabalho realizou o primeiro estudo econômico para uma população com câncer de pulmão avançado e PS 2. Mesmo que se queira comparar os resultados da intervenção com outros estudos não seria adequado, pois a população analisada tem uma variável fortemente dependente dos desfechos primários que é o performance status.

Os resultados mostram um benefício em saúde adicional de 0,16 anos de vida ganho e 0,12 anos de vida ajustados por qualidade de vida a um custo incremental de R\$ 2.966,93. Apesar do benefício em saúde parecer pequeno, quando se trata de uma população com câncer avançado e performance status ruim qualquer ganho é um grande passo. Especialmente quando os resultados promovem maior tempo de sobrevida livre de progressão, que é o caso dos resultados da combinação pemetrexede mais carboplatina.

Em certos países há limites pré-estabelecidos de investimentos por uma unidade de saúde. Abaixo deste limite, toda estratégia pode ser custo-efetiva se a disponibilidade em pagar for mais alta que a relação custo-efetividade incremental resultante. No Brasil não há limites definidos, mas as discussões sobre incorporação de novas tecnologias consideram como convenção valores entre um a três vezes o valor do PIB per capita da população. Em nosso estudo, foi demonstrado que a estratégia combinada apresenta 55% de chance de ser custo-efetiva ao se disponibilizar o valor de um PIB per capita (R\$ 22.200 em 2012) para o ganho de um AVAQ. Caso a disponibilidade de investimento seja correspondente ao valor de dois PIB per capita a probabilidade da estratégia ser custo-efetiva é de 100%.

## **1.5 CONCLUSÃO**

A adição de carboplatina ao pemetrexede no tratamento de primeira linha do carcinoma de pulmão avançado e performance status 2 pode ser custo-efetiva na perspectiva do sistema de saúde brasileiro. O custo do pemetrexede é o principal direcionador de custos, e a redução do preço facilitaria sua adoção no sistema de saúde.



## **1.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os resultados deste estudo foram publicados no artigo intitulado “*Carboplatin plus pemetrexed offers superior cost-effectiveness compared to pemetrexed in patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2*” aceito na revista Lung Cancer, conforme anexo 1.

## **CAPÍTULO 2**

ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE DA ADIÇÃO DO PET/TC NO ESTADIAMENTO INICIAL DO CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS

## 2.1 INTRODUÇÃO

O estadiamento do câncer de pulmão de células não pequenas usualmente está baseado na combinação da avaliação clínica (exame físico, radiologia e exames laboratoriais) e anatomopatológica (biópsia de linfonodos, broncoscopia, mediastinoscopia e mediastinostomia anterior). Os procedimentos de estadiamento comumente empregados para documentar metástases à distância incluem tomografia computadorizada de tórax e abdômen, tomografia computadorizada ou ressonância magnética cerebral, cintilografia óssea e exames de medula óssea (TRUONG *et al.*, 2004).

Em termos do estadiamento, a tomografia de tórax é a modalidade não invasiva mais amplamente utilizada (MOVSAS *et al.*, 2003). É mais confiável que a radiografia de tórax em detectar invasão local da parede torácica, mediastino, diafragma e metástase ganglionares e o uso de contraste ajuda a distinguir as estruturas vasculares dos linfonodos, bem como em detectar invasão mediastinal por tumores centrais (TRUONG *et al.*, 2004). Em termos da avaliação da disseminação ganglionar, a capacidade diagnóstica da tomografia é mais controvertida, com acurácia variando de 35 a 95% (DALES *et al.*, 1990), devido a dificuldade de diferenciação entre linfonodos com presença de doença maligna ou benigna com base apenas no tamanho.

O estadiamento torácico cirúrgico é frequentemente realizado antes da ressecção primária, através de mediastinoscopia, mediastinostomia anterior ou toracotomia. A mediastinoscopia é o método mais comum, mas envolve procedimento a ser realizado em centro cirúrgico, com sensibilidade e especificidade de 80-85% e 100% respectivamente, e taxa de falso-negativos de 10%. Biópsia percutânea por agulha guiada por tomografia tem progredido significativamente com os avanços nas técnicas. Aspiração transbronqueal e ultrassonografia endoscópica com biópsia por agulha fina são técnicas menos invasivas que também podem ser usadas para estadiamento pré-cirúrgico do mediastino, com base em sua alta sensibilidade (90%) e baixa morbidade (DETTERBECK *et al.*, 2003).

Deve ser verificada também a presença de doença metastática à distância, que exclui ressecção cirúrgica. Diversos estudos de acurácia têm relatado que o PET-Scan com uso de Fluorodeoxiglicose ( $^{18}\text{FDG}$ ) é superior às técnicas de imagem convencional no estadiamento mediastinal do câncer pulmonar (CHIN *et al.*, 1995; MAROM *et al.*, 1999).

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) é uma técnica de diagnóstico por imagem da área da medicina nuclear que utiliza comumente uma molécula análoga da glicose marcada com o radionuclídeo  $\text{F}^{18}$  ( $\text{F}^{18}$ -FDG). O princípio do equipamento PET é a identificação da localização de órgãos e tecidos por meios da fixação do radiomarcador. A glicose é transportada pela circulação sanguínea, captada e metabolizada pelas células, levando a incorporação do radiomarcador nos tecidos. O equipamento, através de seus detectores em forma anelar, é capaz de captar a radiação gamma emitida pelo traçador e reconstruir uma imagem tridimensional baseada na utilização e acúmulo da glicose radiomarcada. Nos equipamentos mais recentes a tomografia computadorizada está acoplada ao PET, denominado PET/TC, e tem como resultado a obtenção simultânea de imagens anatômica e funcional num único exame.

O PET-*scan* vem sendo muito utilizado em oncologia para detecção de lesões tumorais e metastáticas. A célula tumoral por apresentar intenso metabolismo captura mais glicose radiomarcada, contrastando com as células dos tecidos normais. Mais além, se permite explorar lesões no corpo inteiro em um único exame.

Em relação ao acesso, a tecnologia por ser de alta complexidade e alto custo, ainda é de uso restrito a instituições de ensino e pesquisa e sistema de saúde privado. Atualmente, o PET-*scan* pertence ao rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar apenas para linfomas, câncer de pulmão e colorretal. Em consulta pública, encerrada em 07 de julho de 2013, a ANS espera ainda ampliar para as indicações: nódulo pulmonar solitário, câncer de mama metastático, cabeça e pescoço, melanoma e câncer de esôfago. No sistema público esta tecnologia ainda não foi incorporada para nenhuma indicação e, portanto, não faz parte das guias de reembolso do SUS.

Em câncer de pulmão, o estadiamento inicial é baseado na avaliação clínica com exame físico, raio-X de tórax e exames laboratoriais combinado com o histopatológico

(biópsia por punção, broncoscopia, mediastinoscopia). Para investigação da extensão da doença outros procedimentos são frequentemente empregados como tomografia de tórax e abdômen, tomografia de crânio e cintilografia óssea (BRASIL/INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011). O PET-scan é recomendado para somar aos exames diagnósticos convencionais em pacientes com forte indicação cirúrgica.

A cirurgia curativa é acompanhada de significativa morbidade e mortalidade. Nos pacientes com estadios I e II é o tratamento potencialmente curativo, mas apresenta benefício controverso nos estadiamentos com comprometimento linfonodal N2/N3. A proposta da incorporação do exame PET ao diagnóstico convencional é identificar possíveis lesões metastáticas linfonodais ocultas à TC ou metástases à distância, que reclassificariam este paciente como irresssecável, evitando assim procedimentos cirúrgicos desnecessários.

O  $^{18}\text{F}$ FDG-PET de corpo inteiro é útil também porque estadia doença torácica e extratorácica em um único estudo. No estadiamento à distância, o  $^{18}\text{F}$ FDG-PET apresenta sensibilidade e especificidade da ordem de 82% e 93% (PIETERMAN *et al.*, 2000). Possui melhor acurácia que a tomografia em detectar metástases para adrenais, ossos e linfonodos extratorácicos, diagnosticando metástases extratorácicas ocultas em 5 a 29% dos pacientes selecionados para ressecção curativa (LEWIS *et al.*, 1994; VAN TINTEREN *et al.*, 2001; STROOBANTS *et al.*, 2003) e potencialmente alterando o manuseio em 19% a 52% dos pacientes (HOEKSTRA *et al.*, 2003; SCHMÜCKING *et al.*, 2003).

Diversas avaliações econômicas vêm sendo conduzidas buscando avaliar a eficiência da incorporação da  $^{18}\text{F}$ FDG-PET ao manuseio diagnóstico do CPCNP, comparando-a aos métodos de estadiamento convencional (GAMBHIR *et al.*, 1996; SCOTT *et al.*, 1998; DIETLEIN *et al.*, 2000; KOSUDA *et al.*, 2002; VERBOOM *et al.*, 2003; GUGIATTI *et al.*, 2004; SLOKA *et al.*, 2004; NGUYEN *et al.*, 2005; ALZAHOURI *et al.*, 2005; YAP *et al.*, 2005; MANSUETO *et al.*, 2007). Embora diversos estudos de avaliação econômica realizados externamente já tenham sinalizado para um uso custo-efetivo do FDG-PET (CAO *et al.*, 2012), seus resultados não podem ser transpostos integralmente para a nossa realidade nacional.

Uma revisão sistemática dos estudos de custo-efetividade relacionados ao emprego desta tecnologia conduzida por Caetano e colaboradores (2005) destacou a sua potencialidade em produzir economia de recursos para os sistemas de saúde devido à diminuição de procedimentos cirúrgicos desnecessários ou evitáveis. Os custos evitados a partir da supressão de cirurgias (custos da própria cirurgia e outros associados à permanência hospitalar, cuidado intensivo, etc.) poderiam compensar os gastos adicionais advindos com a realização dos procedimentos de imagem PET, tornando o acréscimo da tecnologia, aos procedimentos usuais, custo-efetivo.

O objetivo deste capítulo é avaliar a relação custo-efetividade do uso do  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-TC no estadiamento inicial do câncer de pulmão de células não pequenas frente às técnicas convencionais de estadiamento na perspectiva do sistema de saúde brasileiro.

Este trabalho faz parte da pesquisa “Custo-efetividade da tomografia de emissão de pósitrons (PET) com  $\text{F}^{18}$ -fluro-2-desoxi-D-glicose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) nas seguintes aplicações em oncologia: câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de tireoide e câncer de cólon e reto”, financiada através do Edital MS-SCTIE-DECIT/CNPq Nº 69/2010 (processo 564797/2010-3) e coordenada pela Prof<sup>a</sup>. Rosângela Caetano do Instituto de Medicina Social da Universidade Estadual do Rio de Janeiro.

## **2.2 MÉTODOS**

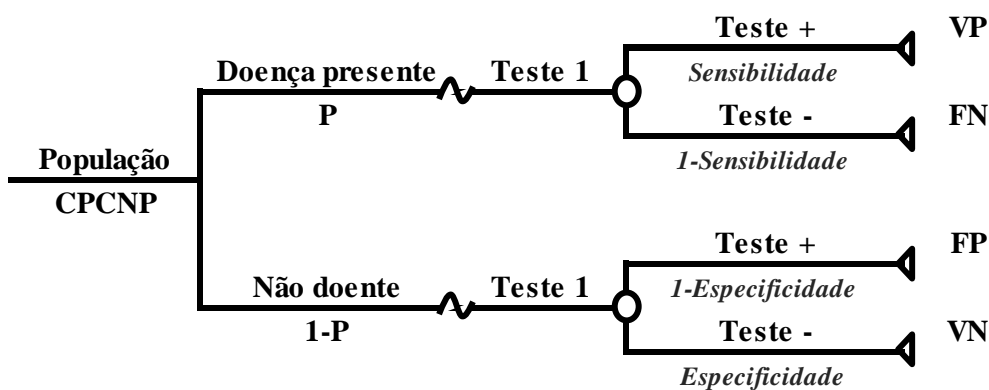
### **População**

A população incluída no modelo era de pacientes adultos, acima de 40 anos, com câncer de pulmão primário do tipo não pequenas células e potenciais candidatos à ressecção cirúrgica. Pacientes com suspeita clínica prévia de metástase à distância foram excluídos do modelo.

## Modelo de análise de decisão

O modelo de análise de decisão é uma estrutura, simplificada da realidade, que aborda diferentes alternativas e suas possíveis consequências. Baseado nas variáveis de entrada (os *inputs*) a chance de cada consequência é expressa em termos de probabilidade, e cada consequência tem um valor de desfecho e custo. O modelo deve permitir calcular o valor esperado de cada alternativa, através da soma ponderada dos custos e desfechos, e considerar as incertezas em torno do valor. Os chamados modelos de coorte, que levam em conta a média de experiência dos indivíduos simulados, são muito frequentes em avaliações econômicas e correspondem ao modelo de micro-simulação, modelo de Markov e modelo tipo árvore de decisão (BRIGGS, SCULPHER, CLAXTON, 2007).

A estrutura de árvore de decisão é um modelo gráfico linear que representa a consequência para cada possível ação de acordo com a chance de acontecer. Graficamente é desenhada por nodos, que podem ser de decisão ou de chance, e dão origem a ramos que se estendem até ramos terminais. Para modelos que trabalham com testes diagnósticos é importante levar em consideração o impacto da acurácia dos testes. Para tanto, dependendo do estado de doença prévio será imputado ao modelo o valor da sensibilidade ou especificidade conforme exemplificado na figura 2.1 (PLEVIRITIS, 2005).



**Figura 2.1:** Estrutura da árvore de decisão para testes diagnósticos utilizada neste estudo. CPCNP: câncer de pulmão de células não-pequenas; P: probabilidade de ter doença; VP: verdadeiro positivo; FN: falso negativo; FP: falso positivo; VN: verdadeiro negativo; círculo: nodo de chance; triângulo: nodo terminal

O modelo tipo árvore de decisão foi construído para este estudo tomando por base uma adaptação dos desenvolvidos por Dietlein e colaboradores, Alzahouri e colaboradores e por National Collaborating Centre for Cancer utilizando plataforma Excel<sup>®</sup>. As condutas clínicas e potenciais desfechos foram baseados nos protocolos clínicos do serviço de oncologia do Instituto Nacional de Câncer (BRASIL/INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011).

Para este modelo de câncer de pulmão foi trabalhado quatro probabilidades prévias de estadiamento: N0/1M0, N2/3/M0, N0/1M1 e N2/3M1. A classificação N0/1 compreende não metástase em linfonodo regional (N0) ou metástases em linfonodos peribrônquicos e/ou hilares ipsolaterais e linfonodos intrapulmonares. A N2/3 é a classificação quando há metástases em linfonodos das cadeias do mediastino ipsolateral e/ ou subcarinais, ou do mediastino contralateral, hilo contralateral, escaleno ipsolateral/ contralateral ou supraclaviculares. A classificação M0 corresponde à ausência de metástase à distância, e M1 a presença de metástase à distância, ou em lobo pulmonar contralateral, ou presença de derrame pleural (GOLDSTRAW *et al.*, 2007).

As estratégias avaliadas tomaram por base a rotina de diagnóstico convencional para estadiamento do câncer de pulmão mais adição de PET/TC. A estratégia de base ou estratégia I (figura 2.2) consistia no uso da TC de tórax e abdômen superior no estadiamento pré-operatório não invasivo e mediastinoscopia caso apresentasse linfonodos aumentados à TC. A estratégia II compreendia o uso do PET/TC de corpo inteiro como substituto da TC; caso apresentasse lesão à distância era confirmada com biópsia e caso apresentasse linfonodo positivo era confirmado por mediastinoscopia (figura 2.3). A estratégia III consistia no uso do PET/TC condicionado ao resultado da TC negativo para linfonodomegalia; os resultados eram confirmados por biópsia ou mediastinoscopia (figura



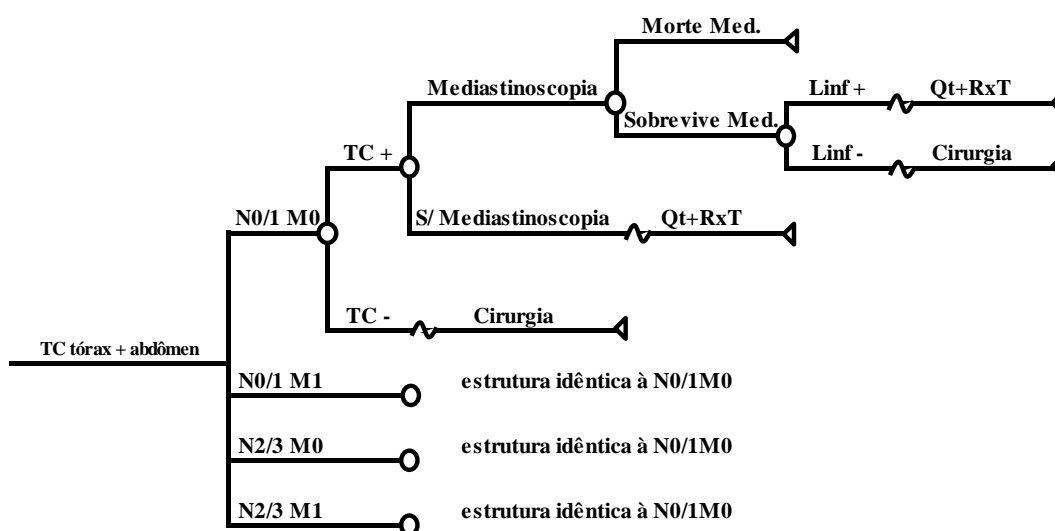
2.4). A estratégia IV era composta de TC e PET/TC e as condutas eram derivadas da combinação de ambos os resultados de imagem (figura 2.5).

Considerando que a mediastinoscopia é o exame padrão para confirmação dos linfonodos mediastinais comprometidos, a realização deste exame foi considerada como abordagem sequencial ao exame de imagem, caso resultado sugestivo. Entretanto, a frequência de indicação não foi considerada absoluta. A biópsia por mediastinoscopia é limitada, já que gânglios paraesofágicos, subaórticos e para-aórticos, de ligamentos, hilopulmonares, e os intrapulmonares são de difícil acesso ou inacessíveis ao exame (HOFFMAN, 2001). E ainda, a mediastinoscopia é um procedimento invasivo e depende das condições clínicas do paciente e da estrutura física hospitalar de média e alta complexidade. Em consulta aos especialistas do INCA, eles informaram que a indicação deste exame é definida de forma individualizada. Seguindo a consulta e tendo como referência o pressuposto de Alzahouri e colaboradores, foi considerada no modelo a frequência de 50% de realização da mediastinoscopia em pacientes com imagem sugestiva (ALZAHOURI K *et al.*, 2005).

A sequência de tratamento adotada no modelo conduzia os indivíduos que apresentavam confirmação de metástase à distância para tratamento paliativo. Já indivíduos com mediastinoscopia positiva para comprometimento linfonodal eram remetidos ao tratamento com quimioterapia mais radioterapia. Aqueles que apresentavam imagem positiva para linfonodo mediastinal e não tiveram oportunidade de realizar mediastinoscopia também eram encaminhados para tratamento com quimioterapia mais radioterapia. Dos indivíduos com imagem negativa para linfonodo ou mediastinoscopia negativa eram conduzidos para cirurgia.

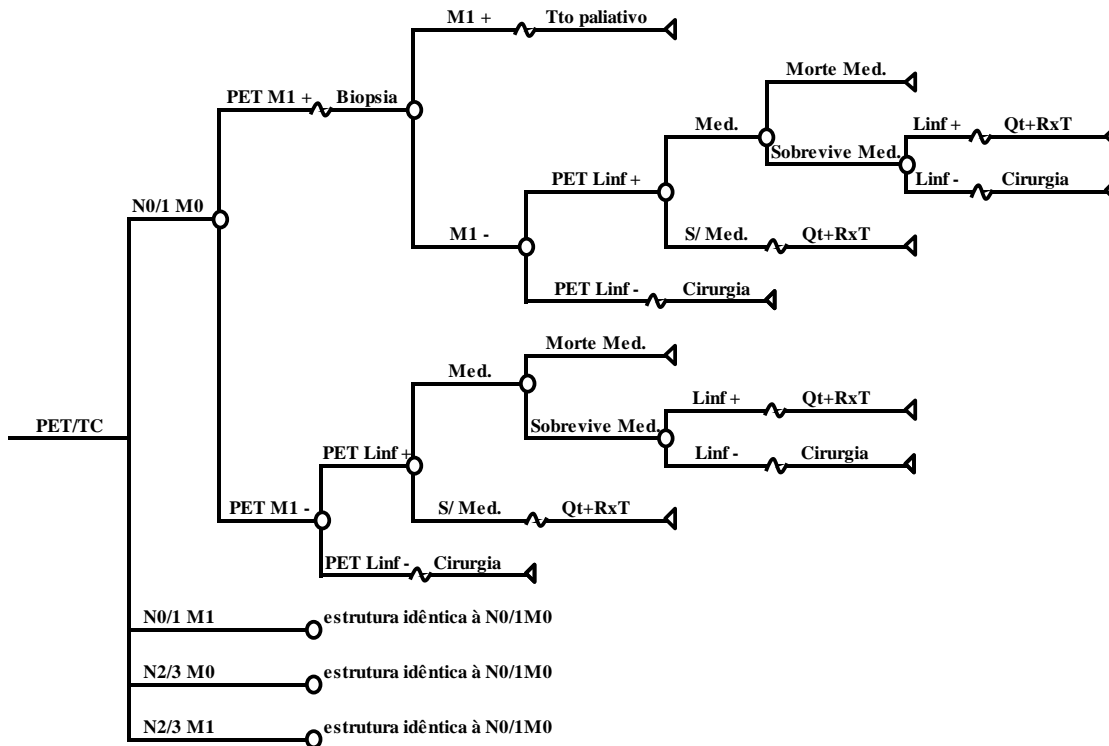
Comparativamente, as estratégias se diferenciam pela forma de adição do PET/TC. Na estratégia II, o PET/TC é mandatório nas condutas, substituindo a TC; mesmo com resultados da TC disponíveis, a sequência era conduzida pelos resultados do PET/TC (figura 2.2 e 2.3). Na III, a realização do PET/TC é restrita aos indivíduos com resultado negativo para linfonodo na TC (figura 2.4). O racional desta estratégia é identificar naqueles indivíduos que seriam encaminhados diretamente à ressecção cirúrgica se há

presença de metástase loco-regional ou distante. E ainda simular uma situação de acesso limitado, reservando o PET/TC para casos restritos. Na alternativa IV todos os indivíduos realizam TC e PET/TC para estadiamento (figura 2.5). O diferencial desta estratégia é a conduta sequencial definida pela combinação de resultados. O indivíduo será conduzido para mediastinoscopia se apresentar TC positiva ou PET/TC positivo para linfonodo; o indivíduo é remetido diretamente para ressecção pulmonar quando tanto TC e PET/TC negativos para metástase.



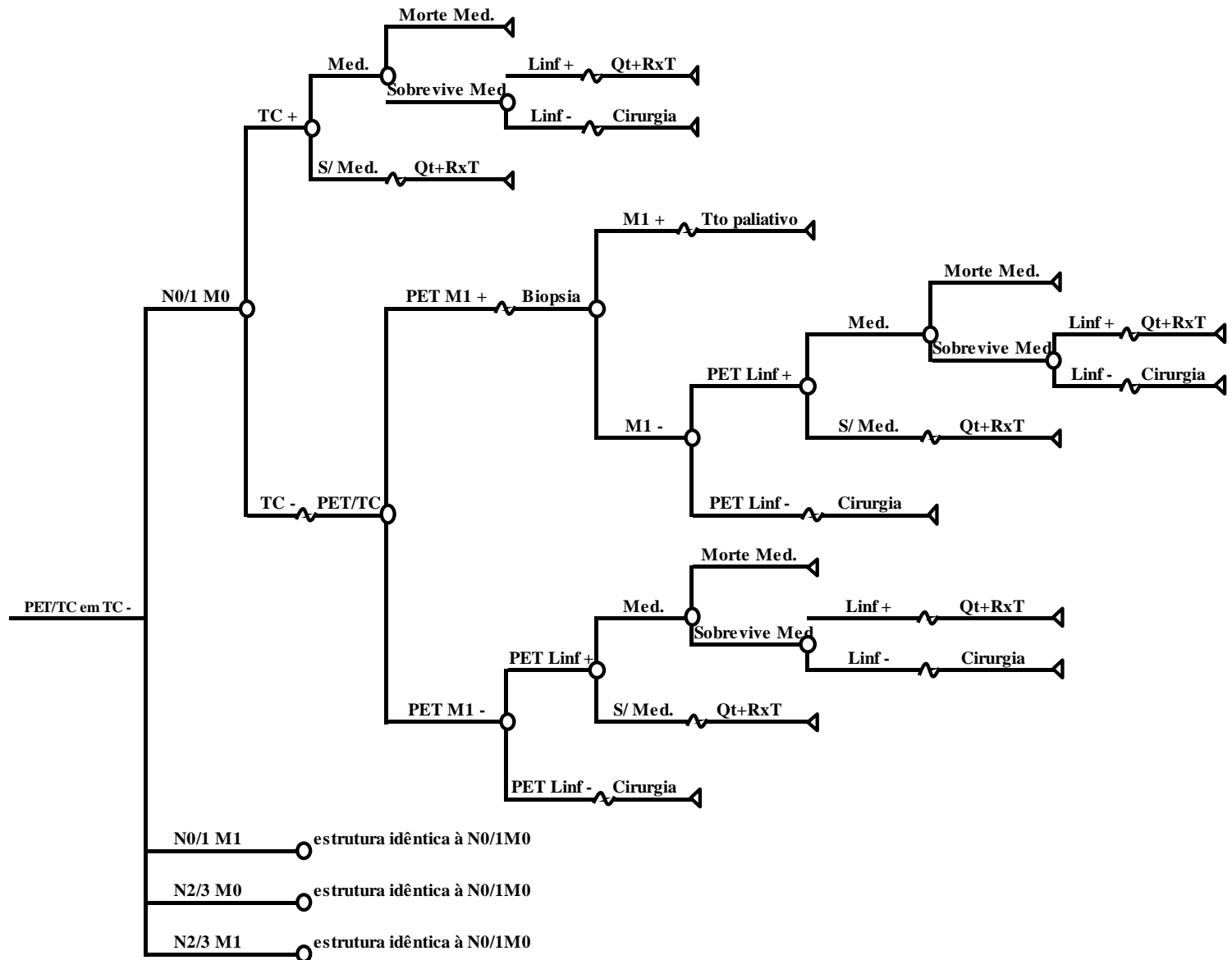
**Figura 2.2:** Estratégia I – uso da tomografia computadorizada de tórax e abdômen para estadiamento inicial do câncer de pulmão de células não pequenas

Legenda: TC: tomografia computadorizada; TC+: tomografia computadorizada de tórax positiva para envolvimento de linfonodos mediastinais; TC-: tomografia computadorizada de tórax negativa para envolvimento linfonodal; Med: mediastinoscopia; Linf+: linfonodos positivos; Linf-: linfonodos negativos; Qt: quimioterapia; RxT: radioterapia; círculo: nóculo de chance; triângulo: nóculo terminal



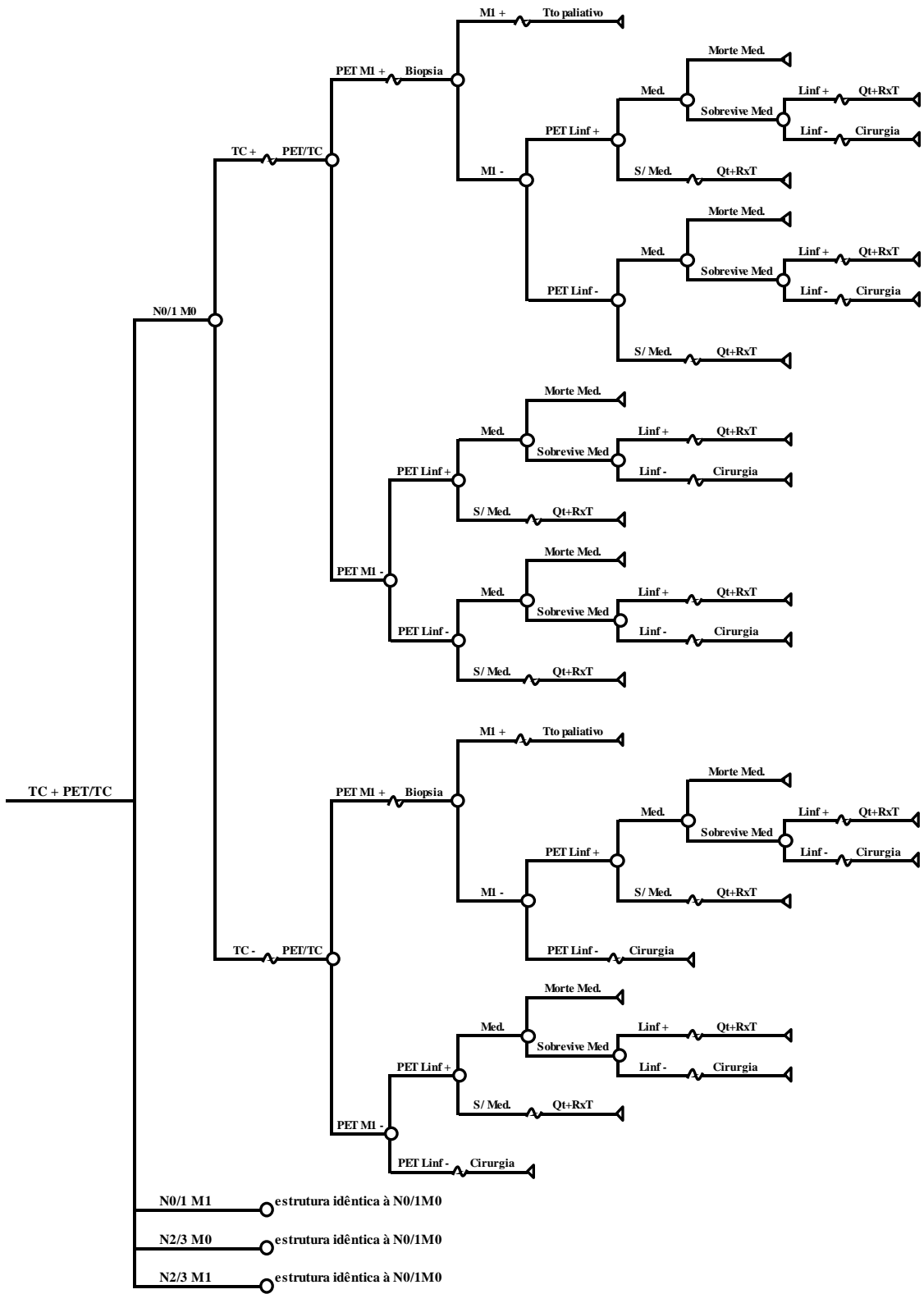
**Figura 2.3:** Estratégia II – uso do PET/TC como substituto da tomografia no estadiamento inicial do câncer de pulmão células não pequenas

Legenda: TC: tomografia computadorizada; PET/TC: tomografia por emissão de pósitrons acoplada à tomografia computadorizada; PET M1+: PET positivo para metástase à distância; PET M1-: PET negativo para metástase à distância; TC+: tomografia computadorizada de tórax positiva para envolvimento de linfonodos mediastinais; TC-: tomografia computadorizada de tórax negativa para envolvimento linfonodal; Med: mediastinoscopia; Linf+: linfonodos positivos; Linf-: linfonodos negativos; Qt: quimioterapia; RxT: radioterapia; círculo: nódulo de chance; triângulo: nódulo terminal



**Figura 2.4:** Estratégia III – uso do PET/TC em indivíduos com tomografia negativa no estadiamento inicial do câncer de pulmão de células não pequenas

Legenda: TC: tomografia computadorizada; PET/TC: tomografia por emissão de pósitrons acoplada à tomografia computadorizada; PET M1+: PET positivo para metástase à distância; PET M1-: PET negativo para metástase à distância; TC+: tomografia computadorizada de tórax positiva para envolvimento de linfonodos mediastinais; TC-: tomografia computadorizada de tórax negativa para envolvimento linfonodal; Med: mediastinoscopia; Linf+: linfonodos positivos; Linf-: linfonodos negativos; Qt: quimioterapia; RxT: radioterapia; círculo: nódulo de chance; triângulo: nódulo terminal



**Figura 2.5:** Estratégia IV – Tomografia mais PET/TC para estadiamento inicial do câncer de pulmão de células não pequenas

Legenda: TC: tomografia computadorizada; PET/TC: tomografia por emissão de pósitrons acoplada à tomografia computadorizada; PET M1+: PET positivo para metástase à distância; PET M1-: PET negativo para metástase à distância; TC+: tomografia computadorizada de tórax positiva para envolvimento de linfonodos mediastinais; TC-: tomografia computadorizada de tórax negativa para envolvimento linfonodal; Med: mediastinoscopia; Linf+: linfonodos positivos; Linf-: linfonodos negativos; Qt: quimioterapia; RxT: radioterapia; círculo: nódulo de chance; triângulo: nódulo terminal

O desfecho trabalhado neste estudo foi o número de cirurgias desnecessárias realizadas em indivíduos com doença prévia inoperável. A cirurgia foi considerada desnecessária quando a rotina de testes apontava para doença em fase ressecável (N0/1M0), mas na probabilidade prévia de estadiamento se verificava a ocorrência de metástases regionais (N2/3) e/ ou distantes (M1). Já cirurgias corretamente indicadas corresponderam aos casos (N0/1M0) precisamente identificados.

O modelo foi desenhado para horizonte temporal de um ano. Como pressuposto foi designado que a rotina de estadiamento era feita de forma rápida, e que o tempo para estadiar não impactaria em progressão do estadiamento. Outro pressuposto determinado foi que todos os indivíduos designados para opção de tratamento não apresentavam restrição clínica para tal.

## **Parâmetros do modelo**

### **Parâmetros clínicos e epidemiológicos**

Os dados de prevalência da doença foram extraídos da literatura internacional já que dados nacionais eram escassos ou não se adaptavam ao modelo de análise de decisão. A prevalência de doença com estadios N2/3 utilizada foi de 30% e a prevalência de metástase à distância (M1) de 20% na população com CPCNP. A probabilidade de se ter metástase à distância é maior naqueles com doença já estabelecida em linfonodos comparado com pacientes N0/1. Para derivar a probabilidade de se ter os quatro estadios possíveis, foi estabelecido que a chance de metástase à distância é 50% maior em N2/3 (NATIONAL COLLABORATION CENTRE FOR CANCER, 2011).

Os parâmetros de acurácia dos testes diagnósticos foram baseados em revisão da literatura. A pesquisa foi baseada em relatórios produzidos por agências de avaliação tecnológica em saúde pertencentes à INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), mais busca de evidências na literatura publicadas sob a forma de revisões sistemáticas e metanálises nas bases MEDLINE, LILACS e SCIELO. Para a busca foram utilizados unitermos como: positron emission tomography, tomografia por emissão de pósitrons, PET, FDG-PET e PET-CT, restringindo para estadiamento do câncer de pulmão de células não pequenas.

Como pressuposto foi assumido que a biópsia para lesões à distância apresentava sensibilidade e especificidade de 100%.

Em todas as estratégias, TC positiva ou PET/TC positiva para linfonodos mediastinais devem ser confirmadas por biópsia através de mediastinoscopia. Por ser um procedimento de alta complexidade, nem todas as unidades de saúde no Brasil conseguem atender à demanda do exame. E ainda, nem todas as cadeias linfonodais são acessíveis ao exame. Sendo assim, não há dados sobre a proporção de pacientes que realmente são



submetidos à mediastinoscopia no sistema público de saúde brasileiro após apresentar linfonodos aumentados à TC. Uma consulta a cirurgiões torácicos foi realizada para estimar a frequência destes procedimentos no SUS após paciente ter indicação clínica para tal. Chegou como consenso que 50% seria um número adequado para a probabilidade de realizar mediastinoscopia no caso de referência. Entretanto, para avaliar a grande incerteza no valor deste parâmetro, a frequência foi variada entre 0 e 100% na análise de sensibilidade (ALZAHOURI *et al.*, 2005; opinião de especialistas).

### **Parâmetros de custos**

A perspectiva de análise foi a do sistema de saúde público brasileiro (SUS), caracterizado como SUS financiador do sistema. Os custos foram extraídos dos valores de reembolso da tabela unificada, disponível no DATASUS, com valores referentes a novembro de 2012. O custo do exame PET/TC, ainda não presente na tabela SUS, foi obtido do estudo prévio de micro-custo realizado na perspectiva do SUS provedor, tendo o INCA como lócus do estudo (CAETANO *et al.*, 2014).

Todos os custos médicos diretos para estadiamento e tratamento foram considerados no estudo. Para estadiamento foram computados todos os custos referentes aos exames de imagem, bem como exames laboratoriais mais consulta médica. O custo do tratamento paliativo correspondeu à guia tratamento paliativo para câncer de pulmão primeira linha, que na Rotina Interna INCA sugere a combinação de carboplatina mais paclitaxel. Nos casos de tratamento com quimioterapia mais radioterapia são recomendados por esta rotina a combinação de cisplatina mais etoposídeo com radioterapia concomitante na dose de 45Gy em 25 frações. Os custos da radioterapia incluem o check-filme, radioterapia com acelerador linear de fótons, planejamento simples e número de campos irradiados estimados em 90, de acordo com a Portaria nº 346 de 2008 (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Para ressecção cirúrgica a pneumectomia, lobectomia, tumorectomia ou ainda toracotomia exploratória foram os procedimentos considerados para o cálculo do custo. Através do Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS) foi feito um levantamento da frequência de cirurgias realizadas dentre os tipos citados entre 2008 e 2012 (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE, SISTEMA DE INFORMAÇÃO HOSPITALAR). O custo incluiu a média ponderada dos custos unitários das cirurgias, mais custo dos exames pré-operatórios, incluindo prova de função respiratória, consulta, exame histopatológico concomitante à cirurgia e duas diárias de unidade de terapia intensiva (UTI).

Para o custo da mediastinoscopia, dada a inexistência de um código específico na tabela SUS, foi utilizado o valor correspondente ao procedimento mediastinostomia exploradora para esternal/ por via anterior, mais exame histopatológico dos gânglios biopsiados. Para morte por mediastinoscopia foi considerado o valor de internação por toracotomia exploradora agregado ao valor de uma diária de UTI.

O custo da biópsia de metástase à distância foi estimado através da média simples entre biópsia de fígado por punção, biópsia de osso de membro inferior (por agulha), biópsia percutânea orientada por imagem e biópsias múltiplas para estadiamento (via endoscópica ou cirúrgica). A este valor foram ainda agregados os custos dos exames anatomopatológicos e imunohistoquímica.

A tabela 2.1 apresenta os valores utilizados no caso base, o intervalo trabalhado na análise de sensibilidade univariada e a distribuição das variáveis para o modelo probabilístico.

**Tabela 2.1:** Parâmetros de acurácia dos testes, clínicos e de custos utilizados no modelo determinístico e probabilístico

Variáveis	Valor de base	Intervalo	Distribuição	Referências
<b>Acurácia dos testes diagnósticos</b>				
Sensibilidade TC linf. mediastinais	51	47 - 62	Normal	Silvestri, 2007; Dwamena, 1999
Sensibilidade PET/TC linf. mediastinais	66	61 - 71	Normal	Liao, 2012
Sensibilidade PET/TC metástase à distância	90	83 - 95	Normal	Xu, 2012
Sensibilidade Mediastinoscopia	78	68 - 92	Normal	Detterbeck, 2007
Sensibilidade Biópsia metástase à distância	100	80 - 100	Normal	Gambhir, 1996; Sloka, 2004
Especificidade TC linf. mediastinais	86	84 - 95	Normal	Silvestri, 2007; Dwamena, 1999
Especificidade PET/TC linf. mediastinais	93	91 - 94	Normal	Liao, 2012
Especificidade PET/TC metástase à distância	95	94 - 96	Normal	Xu, 2012
Especificidade Mediastinoscopia	100	—	Normal	Detterbeck, 2007
Especificidade Biópsia metástase à distância	100	—	Normal	Gambhir, 1996; Sloka, 2004
<b>Parâmetros clínicos</b>				
Probabilidade de realização de mediastinoscopia	50	0 - 100	Beta	Alzahouri, 2005; consulta especialistas
Taxa de mortalidade mediastinoscopia	0,03	0 - 0,05	Normal	Gambhir, 1996; Hammoud, 1999
Prevalência de metástases à distância	20	12 - 25	Normal	Lucada; NICE 2011
Prevalência de metástases em linf. mediastinais	30	15 - 40	Normal	Dietlein, 2000; NICE 2011
<b>Custo unitário (R\$)</b>				
Tomografia computadorizada tórax	136,41	136,41 - 163,70	Gamma	Sigtap/DataSUS
PET/TC	2.927,19	1.657,17 - 3.150,30	Gamma	Caetano, 2014
Mediastinoscopia	1.385,19	1.385,19 - 1.662,23	Gamma	Sigtap/DataSUS
Biópsia	963,87	963,87 - 1.156,65	Gamma	Sigtap/DataSUS
Cirurgia	2.664,93	1.720,97 - 4.230,54	Gamma	Sigtap/DataSUS
Quimioterapia + Radioterapia	3.890,00	3.890,00 - 4.668,00	Gamma	Sigtap/DataSUS
Tratamento paliativo	1.100,00	1.100,00 - 1.320,00	Gamma	Sigtap/DataSUS
Morte por mediastinoscopia	1.598,61	1.598,61 - 1.918,33	Gamma	Sigtap/DataSUS

## Razão de custo-efetividade incremental

Um dos métodos de se comparar os custos e efeitos de diferentes terapias é calcular a razão custo-efetividade incremental definida por:

$$RCEI = \frac{\text{Custo}_2 - \text{Custo}_1}{\text{Efeito}_2 - \text{Efeito}_1}$$

Onde  $\text{custo}_2$  é a média aritmética do custo da estratégia 2;  $\text{custo}_1$  é a média aritmética do custo da estratégia 1;  $\text{efeito}_2$  é a média de efeito da estratégia 2; e  $\text{efeito}_1$  é a média de efeito

da estratégia 1. A RCEI representa o custo adicional de uma estratégia por uma unidade de benefício adicional em saúde.

Para avaliar diferentes estratégias, considerando-as mutuamente exclusivas, insere-se aqui o conceito de estratégias dominantes e dominadas. Para analisar nesta perspectiva, as estratégias foram alocadas em ordem crescente de custos e calculadas a razão custo-efetividade incremental em ordem sucessiva. Estratégias menos efetivas e mais custosas, dominadas, foram eliminadas do cálculo. A estratégia dominante foi aquela que sobressaiu dentre as outras por apresentar menor custo e maior efetividade.

### **Análise de sensibilidade**

Mesmo que o interesse majoritário seja pelo valor esperado que o modelo resulta em termos de custos, efetividade ou custo-efetividade, nós não obtemos estes valores somente avaliando os valores esperados. Ao invés, é necessário especificar uma distribuição para os valores de entrada do modelo e propagar a incerteza ao longo do modelo para obter a distribuição sobre os valores esperados.

Para incorporar incerteza nos parâmetros é necessário identificar qual tipo de incerteza está acerca do modelo. É possível destacar três conceitos relacionados à incerteza em avaliação econômica que podem ser abordados de maneira ambígua: variabilidade, heterogeneidade e incerteza.

A variabilidade é definida pela possibilidade de um evento ocorrer ou não em indivíduos sob os mesmos parâmetros; é a variabilidade entre os indivíduos de um mesmo grupo e pode ser referida como incerteza de primeira ordem.

A heterogeneidade está relacionada com as diferenças existentes entre os indivíduos e que podem, em parte, ser explicadas. A heterogeneidade não é uma fonte de incertezas.

Ela pode ser usada no modelo para direcionar decisões de acordo com características específicas, ou ainda dividir a população modelada em subgrupos específicos.

Já a incerteza é o que se deve considerar em um modelo de análise de decisão e perpassa pela incerteza dos parâmetros e incerteza estrutural do modelo. A incerteza em torno dos parâmetros é a variação em torno do valor pontual. Este tipo de incerteza pode ser referido como incerteza de segunda ordem. A incerteza do modelo se refere aos pressupostos incorporados na estrutura do modelo durante sua construção. É importante ter em conta que todas as avaliações de incerteza dos parâmetros estarão condicionadas ao modelo e que estruturas diferentes poderão impactar na estimativa das incertezas.

Há duas formas de se analisar a incerteza acerca dos parâmetros, através da análise de sensibilidade determinística e da análise de sensibilidade probabilística.

A análise determinística, também chamada univariada, consiste em avaliar o impacto que a variação de um parâmetro causa no resultado final. A entrada dos parâmetros no modelo de análise de decisão é de forma pontual, o parâmetro tem um único valor para o caso-base. Entretanto, para estimar a incerteza sobre este valor, é assumida uma variação coerente para este valor. No caso de um valor de acurácia do teste diagnóstico, pode ser usado o intervalo de confiança obtido do estudo original; no caso dos custos pode ser usada uma variação conforme possíveis reajustes; para uma probabilidade pode ser inferida uma variação conforme diferentes dados encontrados na literatura. Os parâmetros são variados um a um entre seus valores extremos do intervalo estabelecido, e os novos resultados obtidos são analisados frente ao limiar de custo-efetividade. Frequentemente este tipo de análise é plotado em um gráfico chamado diagrama de tornado. Se os novos valores da RCEI ficam abaixo do limite de custo-efetividade estabelecido, é tido que o resultado da RCEI é robusto frente à variação dos parâmetros.

A análise de sensibilidade probabilística consiste na variação aleatória conjunta dos valores dos parâmetros entre a faixa de intervalo pré-estabelecida. Utilizando da técnica do *bootstrapping*, é possível construir a análise probabilística simulando um novo valor para a RCEI, variando aleatoriamente os valores de todos os parâmetros. O importante desta

análise é estabelecer critérios para a variação dos parâmetros, através da definição do tipo de distribuição que a variável se comporta.

### **Distribuição dos parâmetros**

A escolha do tipo de distribuição dos parâmetros para dar forma e refletir a incerteza do parâmetro não deve ser uma escolha arbitrária para que não se torne mais um parâmetro de incerteza.

A distribuição normal baseada no teorema do limite central pode ser um tipo de distribuição útil para todos os parâmetros. Ao se estimar o valor esperado de um parâmetro é calculada a média e se torna necessário representar a distribuição das amostras em torno da média. A abordagem padrão é reconhecer que os dados informados para a estimativa do parâmetro segue a distribuição binomial e que o erro padrão pode ser obtido dela. Dependendo dos valores, a distribuição normal pode levar a valores probabilísticos abaixo de zero. Isto pode ser problema quando não é adequado se ter números negativos, como em custos por exemplo, ou quando se trabalha com probabilidades.

### **Distribuição dos parâmetros de probabilidade**

Uma particularidade das variáveis de probabilidade é que os valores seguem o intervalo entre zero e um. A distribuição beta é a mais indicada para representar as incertezas das probabilidades se os dados que originaram o parâmetro são binomiais. A distribuição beta é restrita ao intervalo 0-1 e é caracterizada por dois parâmetros, alfa e beta.

Para dados multinomiais, divididos em mais de duas categorias, a distribuição de Dirichlet que é a generalização multivariada da distribuição beta, com parâmetros iguais ao número de categorias na distribuição multinomial.

Se há disponibilidade dos dados de um parâmetro como número de eventos ( $r$ ) e total da amostra ( $n$ ), é possível extrair os valores de alfa e beta apenas com estes dados.

$$\alpha = r$$

$$\beta = n - r$$

Entretanto, nem sempre estes dados estão disponíveis. Quando se trabalha com dados secundários ou resultados de meta-análises, frequentemente dados de média/proporção e erro padrão/variância podem ser usados para dar forma à distribuição beta. Tomando o método de momento, que consiste na abordagem de se igualar o momento populacional com o momento amostral para estimar os parâmetros, e tendo em mãos uma média simples ( $\mu$ ) e variância ( $s^2$ ), é possível designar a amostra do momento ( $\mu$  e  $s^2$ ) em distribuição do momento:

$$\mu = \frac{\alpha}{\alpha + \beta}$$

$$s^2 = \frac{\alpha\beta}{(\alpha + \beta)^2 (\alpha + \beta + 1)}$$

### **Distribuição dos parâmetros de custos**

Os dados de custos tem a característica de serem não-negativos e variarem até o infinito, pois seus valores são função do produto do custo unitário e utilização. Dois tipos de distribuição podem representar a forma enviesada comumente encontrada em dados de custos, a distribuição gama e a lognormal.

A abordagem de momento também pode ser utilizada para ajustar a forma da distribuição gama com dados disponíveis de média e variância do grupo.

$$\mu = \alpha\beta$$

$$s^2 = \alpha\beta^2$$

## 2.3 RESULTADOS

### Caso de referência

Simulando uma coorte hipotética de 10.000 indivíduos no processo de estadiamento desenhado no modelo, a adição do exame PET/TC reduz o número de cirurgias não corretamente indicadas em todas as alternativas. Na tabela 2.2, os resultados são apresentados em termos de cirurgias corretamente indicadas *versus* cirurgias não diagnosticadas corretamente, também chamadas neste estudo de cirurgias desnecessárias.

**Tabela 2.2:** Número de procedimentos PET/TC e cirurgias indicadas, conforme estratégias de estadiamento desenhadas no modelo

Estratégia de Estadiamento	Nº Procedimentos em 10.000 indivíduos		
	PET/TC	Cirurgia	
		Desnecessária	Indicação correta
TC	0	2.382	5.765
PET/TC	10.000	766	5.920
PET/TC em TC-	7.490	627	5.524
TC + PET/TC	10.000	516	5.524

Dentre as estratégias analisadas, o emprego da combinação de resultados da tomografia mais PET/TC, estratégia IV, resultou em menor número de cirurgias não corretamente indicadas.



Dentre os custos, a estratégia com maior custo foi a estratégia IV abordando tomografia e PET/TC que agrega custos provenientes não apenas da TC e PET/TC, mas também da mediastinoscopia realizada nos casos de imagem positiva. Das estratégias com PET/TC, a estratégia III foi a menos custosa, pois a intervenção se restringe aos casos com tomografia negativa para linfonodos (tabela 2.3).

Para a análise de custo-efetividade o desfecho em efetividade abordado foi o número de cirurgias desnecessárias evitadas. O cálculo foi realizado através da diferença entre o número de cirurgias desnecessárias do comparador, estratégia I, e o número de cirurgias desnecessárias de cada alternativa (tabela 2.3).

**Tabela 2.3:** Variáveis custo total, efetividade e razão custo-efetividade das diferentes estratégias de estadiamento do CPCNP comparado com TC

<b>Alternativas</b>	<b>Custos (R\$)</b>	<b>Efetividade</b>	<b>Custo por cirurgia evitada (R\$)</b>
TC (caso base)	43.741.720,77	0	—
PET/TC	70.354.560,51	1.616	16.468,03
PET/TC em TC-	65.113.520,75	1.755	12.180,49
TC + PET/TC	70.867.483,11	1.865	14.542,71

Definindo entre as estratégias qual seria mais custo-efetiva foi visto que o emprego do PET/TC como substitutivo da TC, alternativa II, foi dominada por apresentar maior custo e menor efetividade em prevenir cirurgias desnecessárias (linha tracejada em tabela 2.4). A estratégia PET/TC em tomografia negativa foi a mais custo-efetiva com um custo de R\$12.180,49 por cirurgia desnecessária evitada. A estratégia IV mesmo resultando em maior efetividade, apresentou um custo incremental de R\$ 14.542,71 por cirurgia evitada quando comparada à TC.

**Tabela 2.4:** Alternativas em ordem crescente de custo, valores estimados para 10.000 indivíduos

<b>Alternativas</b>	<b>Custo (R\$)</b>	<b>Efetividade</b>
I: TC (caso base)	43.741.720,77	0
III: PET/TC em TC-	65.113.520,75	1.755
<del>II: PET/TC</del>	<del>70.354.560,51</del>	<del>1.616</del>
IV: TC + PET/TC	70.867.483,11	1.865

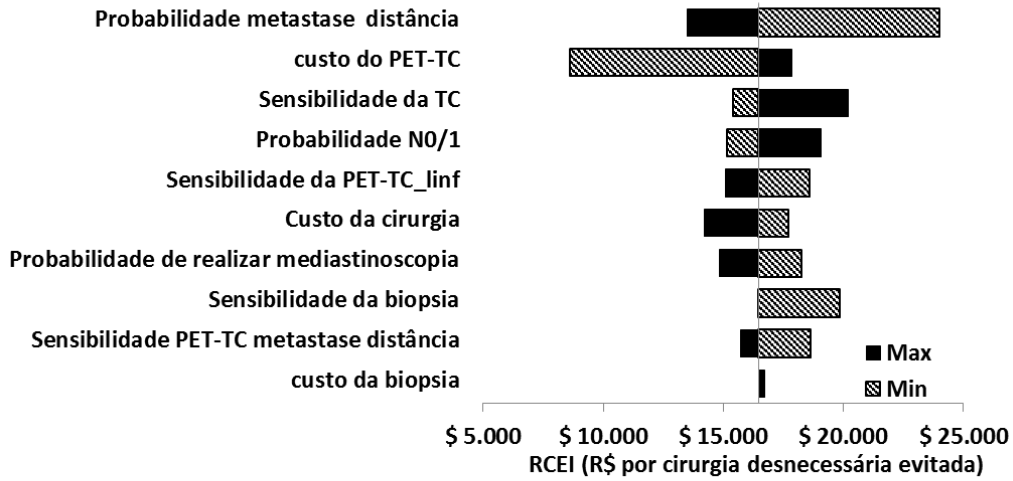
Linha tracejada: estratégia dominada por ter maior custo e menor efetividade

## **Análise de sensibilidade**

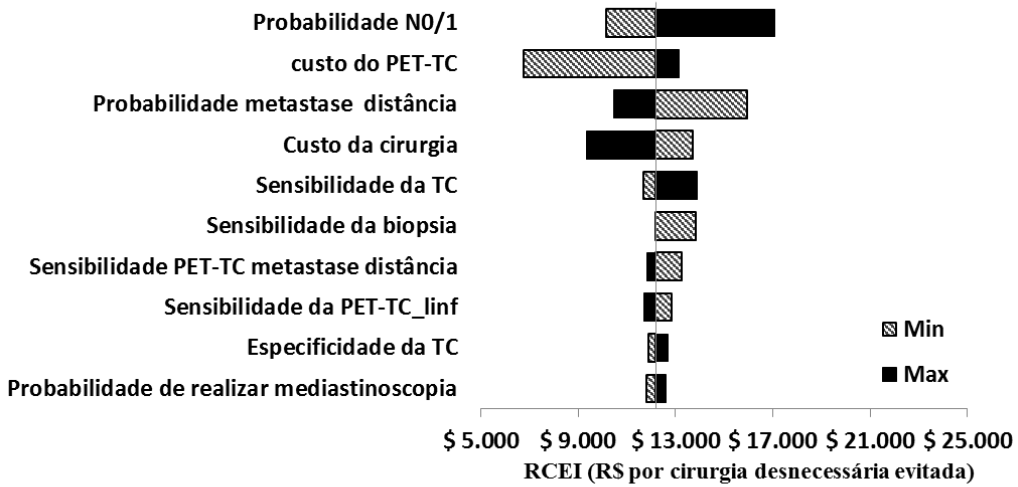
### **Análise de sensibilidade determinística**

Todas as variáveis foram exploradas quanto ao seu impacto sobre a medida de custo-efetividade atribuída para cada alternativa. Os parâmetros mais impactantes foram ilustrados no diagrama de Tornado, conforme figura 2.6.

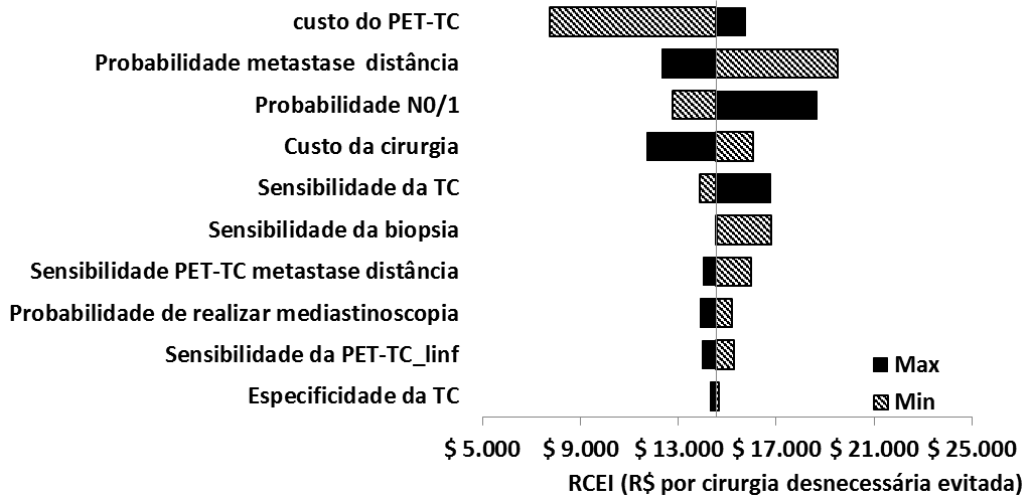
### PET/TC



### PET/TC em TC negativa



### PET/TC + TC



**Figura 2.6:** Variáveis que mais impactaram na razão custo-efetividade representadas no Diagrama de Tornado: A. diagrama com estratégia PET/TC substitutiva à TC; B. estratégia PET/TC apenas em indivíduos com TC negativa; C. estratégia TC + PET/TC

Nas três alternativas de estadiamento, uma redução no custo do exame PET/TC impacta expressivamente para uma menor razão de custo-efetividade. Se o custo do PET/TC chegasse a um valor menor que R\$1.200,00, os valores da RCEI seriam similares para todas as estratégias, não fazendo diferença no modo de implementação do PET/TC no sistema (figura 2.7).

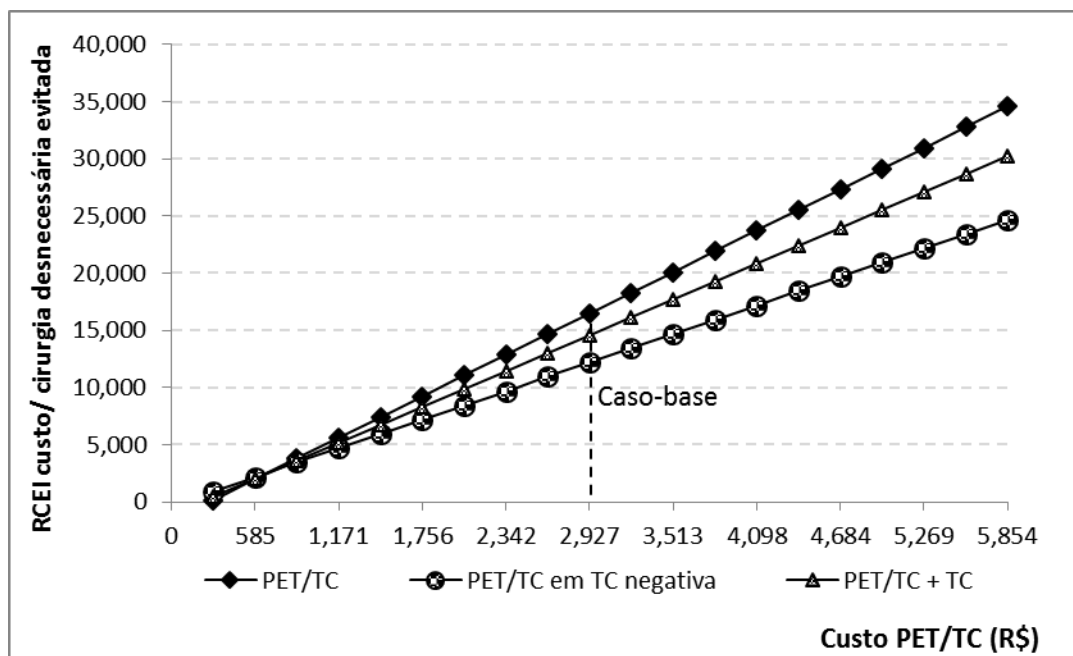
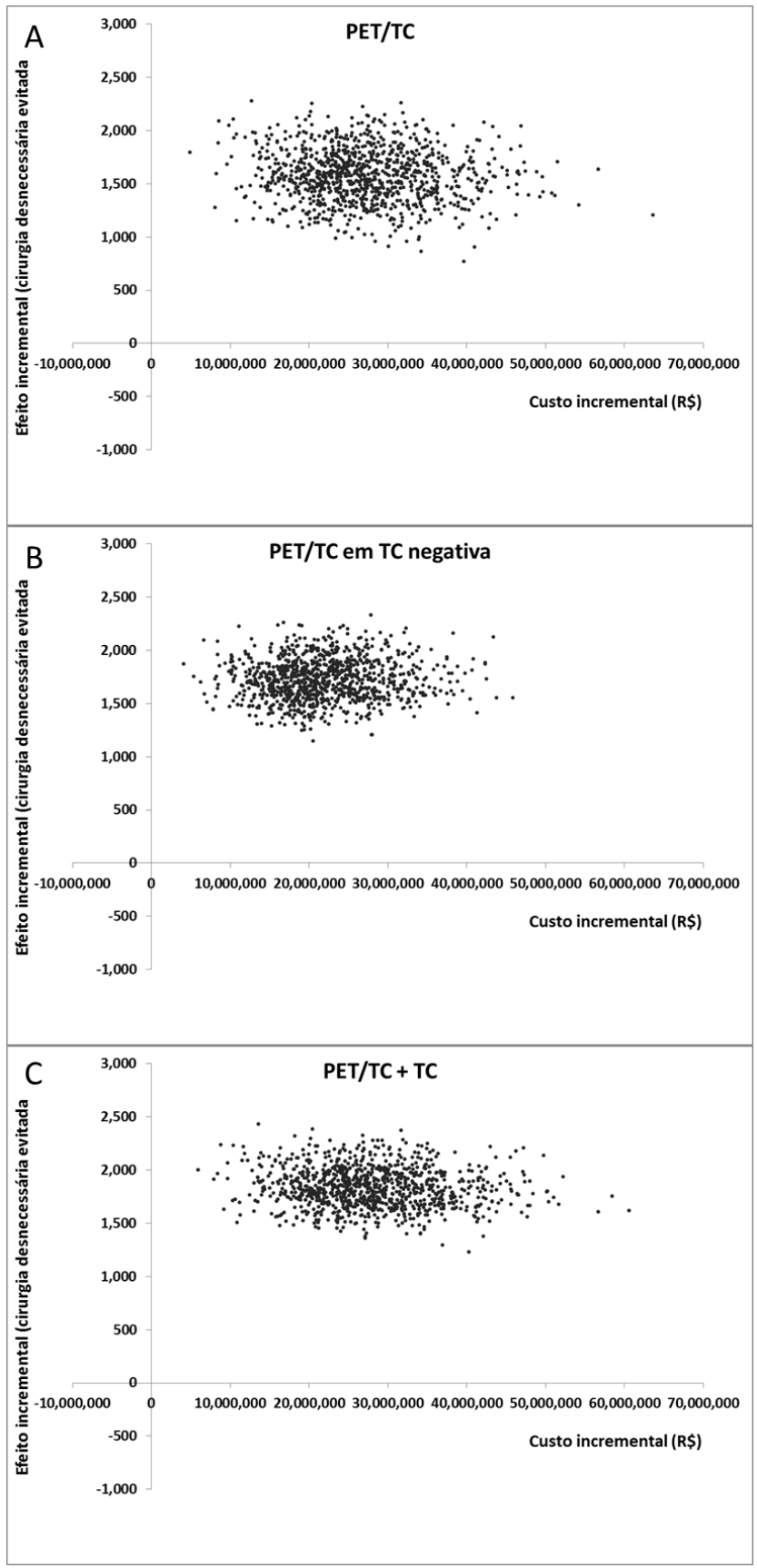


Figura 2.7: Variação da RCEI com o custo do exame PET/TC. No caso-base o valor do PET/TC era de R\$ 2.927,19

## **Análise de sensibilidade probabilística**

Diferente da AS determinística em que foi avaliado o grau de incerteza das variáveis através de seus limites extremos, na AS probabilística a incerteza foi avaliada através da distribuição aleatória dos valores entre os limites propostos. Neste estudo foram executadas 1.000 simulações, conforme as distribuições pré-definidas para cada parâmetro, e os novos valores de RCE memorizados e plotados conforme gráfico 2.8.

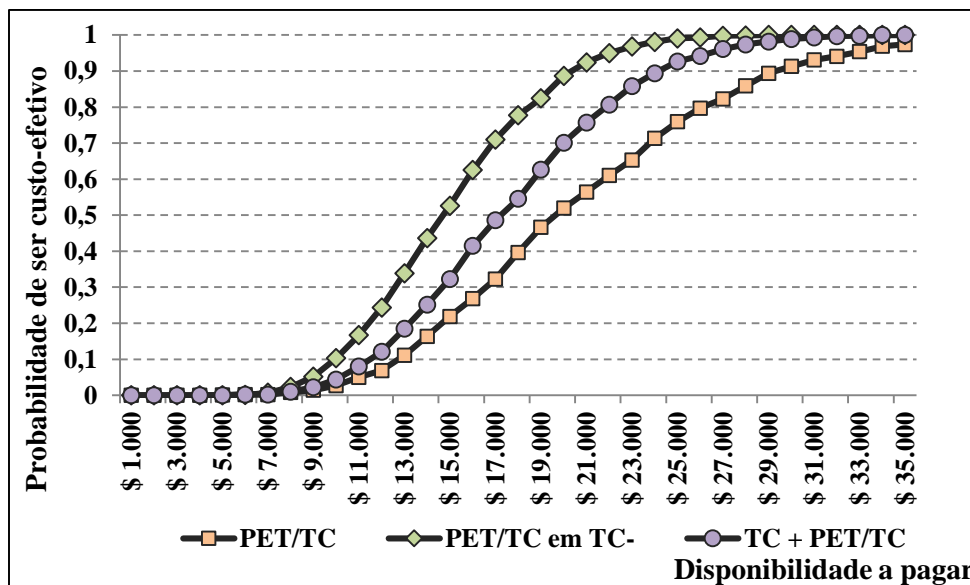
Os valores da RCE das três estratégias permaneceram no quadrante de maior custo e maior efetividade no plano de custo-efetividade construído.



**Figura 2.8:** Plano de custo-efetividade com valores da RCE gerados pela análise de sensibilidade probabilística nas estratégias: A. PET/TC substitutiva à TC; B. PET/TC em indivíduos com TC negativa; C. TC + PET/TC

Comparando as nuvens de pontos das três alternativas, é possível visualizar que a alternativa III, PET/TC em TC-, os resultados são mais robustos frente à variação dos parâmetros. A nuvem de pontos é menos dispersa e se concentra na porção inferior à direita do quadrante, indicando resultados com menor custo e maior efetividade.

Curvas de aceitabilidade foram construídas, ainda comparando as estratégias com o estadiamento convencional, para demonstrar qual a probabilidade da alternativa ser custo-efetiva frente à disponibilidade de pagar por uma unidade de saúde. Das três estratégias, a utilização do PET/TC em tomografia negativa é a mais provável de ser custo-efetiva por um menor uso de recursos. Se, hipoteticamente, atribuo uma disponibilidade a pagar de R\$21.000,00 para se evitar uma cirurgia não corretamente indicada, a estratégia III apresenta mais de 90% de chance de ser custo-efetiva, enquanto a estratégia IV tem 75% de chance e a estratégia II somente 56% (figura 2.9).



**Figura 2.9:** Curvas de aceitabilidade de custo efetividade das três estratégias de estadiamento com adição de PET/TC comparadas com o uso da tomografia (estratégia I)

## 2.4 DISCUSSÃO

Este estudo é uma análise de custo-efetividade do PET/TC para estadiamento dos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas potencialmente ressecáveis. A análise foi baseada em um modelo de análise de decisão do tipo árvore de decisão, e as rotinas foram desenhadas conforme os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas publicadas pelo Ministério da Saúde (BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014b).

Diversos países já mostraram que a adição do PET/TC a rotina de estadiamento inicial do câncer de pulmão de células não pequenas traz benefícios em saúde e é custo-efetiva. Porém, trabalhar com a transferibilidade destes resultados para o contexto do nosso país é uma tarefa complexa. Goeree e colaboradores elencaram cinco potenciais grupos de fatores que afetam a transferibilidade de dados: perfil dos pacientes, da doença, do provedor de saúde, do tipo de sistema de saúde e das convenções metodológicas (GOEREE *et al.*, 2007).

A realidade brasileira não é semelhante a nenhum contexto onde foram realizados estudos de custo-efetividade com o PET-scan. Os nossos pacientes tem a característica de serem diagnosticados mais tardiamente por falta de acesso aos serviços de atenção primária, pela própria geografia do país com centros de saúde pontuais e por vezes distantes da população. Há também problemas no acesso ao tratamento levando a redução da eficiência nos resultados em saúde (WILKING *et al.*, 2008). O sistema de saúde brasileiro também tem sua peculiaridade, por ser universal e abranger toda a população, possibilitando o direito de acesso a qualquer tecnologia incorporada no sistema público de saúde. Sem adentrar em mais detalhes, já é possível perceber que o contexto brasileiro tem muitas particularidades, merecendo uma avaliação contexto-específica de uma tecnologia com o propósito de ser incorporada no sistema de saúde.

O desfecho utilizado foi um desfecho intermediário de procedimentos cirúrgicos desnecessários causados por estadiamento incorreto da doença. O câncer de pulmão pode apresentar metástases regionais e à distância que por muitas vezes não são diagnosticadas



pelas técnicas convencionais. A vantagem do PET/TC é rastrear em um único exame possíveis sítios metastáticos no corpo inteiro, exceto crânio, levando a um estadiamento mais preciso. Pacientes que apresentam metástases linfonodais classificadas como N2 ou N3, assim como a presença de metástase à distância não são candidatos à ressecção cirúrgica da lesão pulmonar. Dependendo do estadiamento a rotina é fazer tratamento com quimioterapia e radioterapia ou seguir para tratamento paliativo. A eficácia do PET-*scan* como método diagnóstico reside na habilidade do diagnóstico mais acurado, orientando o tratamento mais adequado, promovendo qualidade de vida por se evitar procedimentos desnecessários. Em nosso estudo optamos por utilizar somente o desfecho cirurgia desnecessária evitada em detrimento a algum desfecho finalístico de sobrevida, pois em curto prazo não é provável que o PET melhore sobrevida per se (FISCHER *et al.*, 2009; FONTAINE *et al.*, 2011).

Na atualidade, mais de 50% das cirurgias em câncer pulmonar em estádios precoces são fúteis devido à presença de tumores localmente avançados ou metástases distantes (NICE, 2011) e é estimado que até 40% dos casos tenham seu estadio linfonodal incorretamente avaliado pelo estadiamento convencional baseado em TC. No modelo de decisão desenhado em nosso estudo, verificamos que o número de cirurgias desnecessárias é dependente da prática clínica a ser definida para o uso do PET/TC. Se as cirurgias forem indicadas somente por tomografia e mediastinoscopia (estratégia convencional), o modelo resulta em cerca de 24% de cirurgias desnecessárias. Com a adição do PET/TC, este número cai para 8% na estratégia PET/TC sem TC prévia (estratégia II), para 6% na estratégia III PET/TC em pacientes com TC negativa para linfonodo, e para 5% com resultados combinados de TC e PET/TC (estratégia IV).

Han e colaboradores demonstraram resultados similares com a incorporação do PET/TC no estadiamento dos linfonodos mediastinais, na perspectiva do sistema de saúde chinês. Adicionando PET/TC em pacientes com linfonodos negativos à TC ou para todos os pacientes, o PET levou a redução da indicação de procedimentos desnecessários de 37% para 13% e 9% quando comparado ao uso do estadiamento convencional, respectivamente (HAN *et al.*, 2015). No estudo de Fischer e colaboradores, os pacientes potencialmente ressecáveis foram randomizados para o grupo do PET/TC (98 pacientes) e no grupo do

estadiamento convencional com TC (91 pacientes). Do total, 63% dos pacientes do grupo do PET/TC foram submetidos à cirurgia e destes, 25% realizaram toracotomias fúteis. No grupo do estadiamento convencional, 80% foram indicados à toracotomia e 52% destes realizaram toracotomia fútil (FISCHER *et al.*, 2009).

Os custos foram analisados na perspectiva do SUS financiador do sistema, explorados através das guias de reembolso do SUS. Apenas o custo do PET/TC foi tido na perspectiva do SUS provedor de serviço, extraído do estudo de Caetano e colaboradores (CAETANO *et al.*, 2014). O exame PET/TC ainda não pertence ao rol de procedimentos incorporados no sistema público de saúde, e a escolha de se utilizar este valor calculado em uma unidade pública de saúde pareceu ser mais adequada que a opção do valor usualmente praticado no sistema privado.

A estratégia IV foi a mais efetiva, porém a mais custosa também. Isto porque além de agregar os custos prévios de tomografia, também agrega os custos para onde os pacientes foram redirecionados, quimioterapia e radioterapia que são mais custosos que os procedimentos cirúrgicos, além de uma proporção maior de pacientes encaminhados à mediastinoscopia. A estratégia PET/TC como substitutiva à TC (estratégia II) foi dominada, pois era mais custosa que a estratégia III e com menor efetividade. Quando as três estratégias adicionando PET/TC foram comparadas com a estratégia convencional, a estratégia do PET/TC para linfonodos negativos à TC se mostrou mais custo-efetiva com a RCEI de R\$ 12.180,49, por cirurgia desnecessária evitada. A estratégia utilizando PET/TC combinada aos resultados da TC se mostrou mais efetiva, porém mais custosa também. Entretanto, se há recursos disponíveis esta estratégia leva a maior ganho em saúde por uma pequena diferença de custo, com a RCEI R\$ 14.542,71 por cirurgia desnecessária evitada.

O racional para um estadiamento pré-operatório acurado é determinar qual a melhor opção terapêutica para o paciente. Mas a melhor escolha também evita o desperdício desnecessário de custos e recursos do sistema de saúde. As internações hospitalares, os procedimentos cirúrgicos e os cuidados intensivos pós-operatórios representam grandes itens de custos. Uma diminuição no número de operações desnecessárias tem efeito nos custos para o sistema público de saúde brasileiro. Mais além, a redução de procedimentos

desnecessários pode levar ao acesso mais rápido de pacientes que esperam pelo seu tratamento.

Tomadores de decisão frequentemente estão interessados em ter segurança nos resultados obtidos nas avaliações econômicas, dado que todos os modelos convivem com incertezas diversas. Na presente avaliação, os resultados do estudo de custo-efetividade foram robustos a uma ampla variação de parâmetros, incluindo as probabilidades de metástases, acurácia do PET/TC, probabilidade de realizar mediastinoscopia e custos do PET/TC. A incorporação do PET/TC no rol de procedimentos do SUS e sua disseminação provavelmente levará a um aumento no número de equipamentos PET e melhorar o acesso ao procedimento. Assim, pode levar a redução dos custos do procedimento e as diferentes formas de utilizar o PET/TC no estadiamento se tornariam mais custo-efetivas.

Deficiências e limitações deste estudo merecem ser referidas. Os resultados de modelos analíticos de decisão são sempre limitados, uma vez que nem todos os fatores podem ser expressos em termos de modelagens de efetividade e custos (BRIGGS *et al.*, 2007). Quanto aos dados de acurácia dos testes, ao se trabalhar com árvores de decisão onde os testes são realizados de forma subsequente, a melhor maneira de incorporar os dados de acurácia seria considerando os valores de sensibilidade e especificidade de um dado teste condicionado ao teste já realizado anteriormente. Na prática, foi trabalhado com dados de sensibilidade e especificidade absolutos dos testes, pois dificilmente a literatura traz dados de acurácia condicionados a testes anteriores. Alguns pressupostos foram feitos para facilitar os procedimentos de modelagem, como o pressuposto de que a biópsia é 100% acurada. Esta afirmação não é válida pois sempre há a chance do erro de punção da lesão, mas foi considerada em nosso modelo já que outros autores utilizaram do mesmo (GAMBHIR *et al.*, 1996; SLOKA *et al.*, 2004).

Nem todos os custos possíveis podem ter sido incluídos na árvore de decisão, como o custo total do tratamento paliativo ou os custos eventuais do suporte emocional aos pacientes. Com vistas a tentar minimizar eventuais problemas decorrentes, estes e outros pressupostos foram testados nas diversas análises de sensibilidade, não mostrando impactar nos resultados obtidos no caso de referência.

## **2.5 CONCLUSÃO**

Este estudo demonstra que a adoção do PET/TC no estadiamento primário do câncer de pulmão de células não pequenas, em comparação com a abordagem tradicional baseada em tomografia é mais acurada, possibilitando a eliminação de procedimentos cirúrgicos desnecessários decorrentes de doença oculta não previamente diagnosticada. A incorporação da tecnologia no SUS é custo-efetiva, principalmente se a rotina de utilização aderir ao uso do PET/TC nos casos potencialmente cirúrgicos em que a tomografia prévia não detecta a presença de linfonodos mediastinais positivos.

## **2.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os resultados deste capítulo estão compilados no artigo “*Cost-effectiveness analysis of strategies adding positron emission tomography/computed tomography in potentially curative non-small cell lung cancer patients – the Brazilian health care payer’s perspective*”, que está sendo preparado para submissão na revista Value in Health.

## **DISCUSSÃO GERAL**

O câncer, incluído no grupo das doenças crônicas não-transmissíveis, atribui uma alta carga de doença para a sociedade em termos de alta mortalidade, morbidade e custos. O aumento do número de casos e do número de mortes tem como principal fator o crescimento e envelhecimento da população mundial. E ainda, há o problema principalmente em países com renda média a baixa da falta de acesso à prevenção, detecção precoce, tratamento e infraestrutura adequada para o cuidado. Apesar da evolução do conhecimento da doença ser inquestionável, o câncer continua sendo a principal causa morte sobretudo porque muitas inovações não são acessíveis à toda população (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Com o progresso do conhecimento em genômica e proteômica, a oncologia mudou radicalmente a forma de conduzir a pesquisa e o desenvolvimento de novas tecnologias nos últimos 15 anos. Tomando por base o conceito de terapia individualizada e a ascensão no mercado das terapias alvo-moleculares, impõe-se uma forte expectativa da entrada constante de moléculas promissoras e testes genéticos capazes de melhorar o prognóstico dos pacientes com câncer. Porém, atrelado às inovações ganha-se um alto custo de investimento para aquisição e disseminação destas tecnologias. E na prática, pouco se sabe se os benefícios em saúde são tão generosos quanto à ordem de grandeza dos custos associados.

O Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde, recebe constantemente uma coleção de propostas de mudanças e incorporações de novas tecnologias a serem utilizadas no sistema público de saúde. Decidir sobre quais estratégias são mais eficientes e otimizar a alocação de recursos é tarefa árdua. A partir de 2011, o Governo Federal alterou a Lei 8.080 do SUS, atribuindo ao Ministério da Saúde, sob assessoria da CONITEC, a responsabilidade sobre as discussões quanto à incorporação de tecnologias e alteração de diretrizes terapêuticas. A novidade é que as discussões em saúde devem estar pautadas não somente em dados de eficácia, segurança e efetividade, mas também devem ser evidenciados dados econômicos na forma de avaliações econômicas e impacto orçamentário.

O Brasil vem aos poucos construindo a cultura das recomendações em saúde estarem alinhadas aos estudos de avaliação de tecnologias em saúde. A área de ATS é uma ciência que surgiu na década de 70 e suas primeiras repercussões no Brasil foram vistas na década de 80 (BANTA, JONSSON, 2009). Porém, a implementação da ATS como pauta das discussões em saúde tomou impulso a partir de 2003 com a instituição do Conselho de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde pelo Ministério da Saúde. Este conselho criou um grupo permanente de trabalho para desenvolver estudos em ATS, coordenado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT). Em 2008, a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS), sob coordenação do DECIT, foi criada com o objetivo de criar uma rede de produção e disseminação dos estudos de ATS, padronização de metodologias, validação da qualidade dos estudos, monitoramento do horizonte tecnológico e promoção do uso de evidências na tomada de decisão em saúde. Um dos frutos da rede foi o incentivo à criação dos Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) em unidades de saúde pública de ensino (MINISTÉRIO DA SAÚDE/ DECIT, 2010). O Instituto Nacional de Câncer (INCA) atendeu a esta chamada e iniciou o NATS/ INCA no ano de 2009 com objetivo de incorporar, disseminar e produzir conhecimentos relativos à avaliação e utilização de tecnologias (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2009).

Importante aspecto da criação dos NATS e da REBRATS é o incentivo à geração de estudos em ATS com dados nacionais. A literatura, por muitas vezes, traz uma série de dados em ATS sobre determinada tecnologia, mas nem sempre os resultados podem ser considerados entre diferentes jurisdições (jurisdição pode significar: determinado país, ou região, ou outra perspectiva pagadora). A transferibilidade dos resultados entre regiões pode ser uma opção para obter dados sobre a tecnologia, mas também deve seguir critérios e customização do estudo para a realidade em questão (DRUMMOND *et al*, 2009). Os resultados dos estudos de custo-efetividade podem não ser transferíveis por uma série de razões: diferenças na incidência e grau de severidade da doença, disponibilidade de recursos em saúde, diferenças na prática clínica e seus custos relativos (SCULPHER *et al*, 2004).



O Brasil apresenta um dinamismo próprio no funcionamento do sistema de saúde que pouco se assemelha com outros países. O sistema de saúde aspira à cobertura total em saúde para que todos os cidadãos brasileiros tenham acesso a qualquer tecnologia incorporada no sistema. Entretanto, a realidade segue com pacientes frequentemente sendo diagnosticados tardiamente por falta de acesso ao atendimento primário em saúde; o país é muito extenso e as unidades de saúde são poucas e, por vezes, distantes da população; quanto ao tratamento, há problemas de acesso a terapias para o câncer, que exigem alta complexidade e são custosas, reduzindo a eficiência nos ganhos em saúde (WILKING *et al*, 2008; GOOZNER, 2012).

Por ser uma área de concentração recente em incentivos e em crescente expansão, a existência de estudos em ATS são por vezes pontuais para certas tecnologias por conta da sua demanda de incorporação. Com isto, estudos de monitoramento da tecnologia ou mesmo comparativos com tecnologias já existentes são escassos e transpostos por estudos que trabalham com propostas de novas tecnologias. E para o câncer de pulmão não é diferente.

Em revisão de literatura foi encontrado um estudo intitulado “*FDG-PET is cost-effective in the initial staging of NSCLC patients in Brazil*”, que trabalhou com uma coorte prospectiva de 95 pacientes em que todos foram estadiados através do estadiamento convencional (tomografia mais exames complementares) e do estadiamento metabólico (PET) (CERCI *et al*, 2012). Os resultados apontaram que o PET modificou o estadiamento em 54% dos pacientes, e evitou tratamentos desnecessários em um terço dos casos. As estimativas de custo foram realizadas através da técnica de microcusteio, mas os autores não detalharam quais recursos fizeram parte do levantamento, apenas que os custos com profissionais e custos administrativos não entraram no cálculo. Mas a grande fraqueza do estudo é quanto à afirmação que o PET é custo-efetivo, porém sem apresentar uma análise de custo-efetividade. Por essência, análises de custo-efetividade consistem em comparar duas ou mais alternativas frente ao ganho incremental em custo e ganho incremental em efeito, obtendo a razão custo-efetividade incremental (DRUMMOND *et al*, 2005). A abordagem apresentada no estudo para afirmar que o PET era custo-efetivo foi baseada nos custos de toracotomias fúteis estimados em R\$ 79.720,00 no grupo PET (8 toracotomias) e

R\$ 308.915,00 no grupo convencional (31 toracotomias). Eles afirmam que a diferença de custos supera o valor de realizar o exame PET ou PET/TC para os 95 pacientes. Por mais que pareça intuitiva, a afirmação está baseada em uma análise de custo e não num estudo de custo-efetividade propriamente.

Outro estudo encontrado com câncer de pulmão no Brasil foi o “*Cost-minimisation analysis of erlotinib in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer: a Brazilian perspective*”. Os autores realizaram uma avaliação econômica do tipo custo-minimização comparando o uso de erlotinibe, pemetrexede ou docetaxel para segunda linha de tratamento do câncer de pulmão avançado, sob perspectiva do sistema de saúde suplementar (STEFANI, SAGGIA, SANTOS, 2008). Os resultados demonstraram que o uso de erlotinibe tem maior vantagem, com custo total de R\$ 26.825,26, frente ao pemetrexede (R\$ 68.010,16) e docetaxel (R\$ 37.056,03), valores referentes a 125 dias de tratamento em 2007. A prerrogativa para realização de estudos do tipo custo-minimização é a igualdade das intervenções em termos de efeitos, se as estratégias são iguais em efetividade é adequado somente comparar os custos (DRUMMOND *et al.*, 2005). Porém, na prática dificilmente os fármacos apresentam igualdade em eficácia, ainda mais na condição clínica estudada, onde o ganho em sobrevida global do tratamento é de 2 meses comparado ao suporte clínico (SHEPHERD *et al.*, 2005). Os autores consideraram igualdade em eficácia a sobrevida mediana de 6,7 meses (IC<sub>95%</sub> 5,5-7,8) do erlotinibe, de 5,7 meses (IC<sub>95%</sub> 5,1-7,1) do docetaxel e de 8,3 meses para o pemetrexede. E ainda apontaram dois estudos com sobrevida do docetaxel alcançando 7,5 meses (IC<sub>95%</sub> 5,5-12,8) e 7,9 meses. Ainda que as medidas pontuais aparentem semelhança em ganho de sobrevida, e os intervalos se sobreponham, a sobrevida do erlotinibe é menor do que os outros comparadores. E a variação do intervalo de confiança é ampla entre as alternativas, devendo ser considerada em uma análise completa de custo-efetividade.

Partindo para as demandas de incorporação, há dois relatórios de recomendação da CONITEC sobre o uso dos inibidores tirosina kinases do EGFR. Tanto o relatório do gefitinibe quanto do erlotinibe recomendaram sua incorporação no SUS para uso em primeira linha do CPCNP avançado, em pacientes que tenham mutação no gene EGFR (BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013a; BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE,

2013b). Num primeiro momento, a CONITEC entendeu que não havia evidências suficientes para a sua incorporação, pois o desfecho que apresentou ganhos significativos foi em sobrevida livre de progressão e não sobrevida global. Porém, após análise das contribuições oriundas da consulta pública, foi considerado relevante o benefício de 4,5 meses de sobrevida livre de progressão para o erlotinibe e de cerca de 3 meses para o gefitinibe. As avaliações econômicas apresentadas pelos demandantes (laboratórios Roche e Astra Zeneca) nos relatórios mostraram o valor da RCEI de R\$ 53.000,00/ ano de vida livre de progressão para o gefitinibe e R\$ 26.631,51/ ano de vida ganho e R\$ 37.936,38/ AVAQ com o erlotinibe. Já a avaliação do impacto orçamentário mostrou um impacto de R\$ 45,2 milhões na projeção de 5 anos (entre 2014-2018) da inserção do erlotinibe e R\$ 42,2 milhões para o gefitinibe.

Contudo, a deliberação da CONITEC quanto à incorporação tanto do erlotinibe quanto do gefitinibe não leva em consideração uma série de aspectos. O primeiro deles é considerar na deliberação final que não haverá impacto orçamentário na incorporação para o SUS, porque não se considerará o reajuste no valor de reembolso da APAC (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade) para esta indicação: *“Considerando, porém, a incorporação sem modificação do modelo de financiamento, no mesmo valor da APAC para tratamento quimioterápico do câncer de pulmão células não pequenas avançado atual, não haveria impacto orçamentário para o sistema”* (BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013a). Se não há reajuste da tabela, não haverá impacto orçamentário ou não haverá incorporação?

No estudo de custo-efetividade, o relatório considerou o preço atual do erlotinibe para o ano de 2013 no valor de R\$ 4.223,12 a caixa de 150mg com 30 comprimidos (refere a um mês de tratamento). A Roche® indicou que para sua incorporação estava propondo o preço de R\$ 2.972,89 para a mesma apresentação (BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013a). O laboratório Astra Zeneca indicou o preço de R\$ 2.493,10 para o gefitinibe (BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013b). No entanto o valor de reembolso da APAC no ano de 2013 era de R\$1.100,00 e continua sem reajuste até o momento (julho de 2015) (BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Considerando que a incorporação da tecnologia representa uma inclusão e não substituição de tratamento, o valor de reembolso

não consegue cobrir nem metade do valor do medicamento proposto para um mês de tratamento.

Outra fraqueza quanto à recomendação de incorporação foi que nenhum dos estudos considerou a inclusão do teste genético para identificação da mutação do gene EGFR. Se os fármacos são proscritos quando não há mutação do gene, como se fará a seleção dos pacientes indicados ao tratamento com os inibidores do EGFR? Muitos testes moleculares exigidos nas terapias alvo-moleculares ainda não fazem parte do rol de procedimentos do SUS e são um gargalo na implementação das terapias alvo-moleculares. O que por vezes ocorre é o próprio paciente arcar com esta despesa, ou recorrer por vias judiciais à realização do teste. Ou ainda, instituições de ensino e pesquisa disponibilizarem os testes moleculares através de financiamento próprio de pesquisa. É imprescindível para o SUS incluir em seus procedimentos o teste molecular quando a terapia incorporada estiver vinculada ao teste.

Uma questão apontada pelo grupo de trabalho da CONITEC importante para a projeção do impacto, é que tanto o estudo do erlotinibe quanto do gefitinibe subestimaram a população que potencialmente se beneficiaria com o tratamento. Na análise do erlotinibe a previsão era de 471 pacientes anuais, enquanto o estudo do gefitinibe apontou para 762 pacientes. A projeção da CONITEC estimou através da prevalência do câncer de pulmão em 2012 (27.320 casos) que 85% seriam do tipo CPCNP (23.222 casos), e destes, 15% teriam mutação no EGFR (3.483 casos) e, aliado ao estadió avançado teriam cerca de 2.963 pacientes a serem indicados para a terapia (BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013a). Apesar dos números serem baseados em estimativas, a previsão dos demandantes se encontra muito abaixo da esperada e assim, a incorporação na prática pode gerar uma carga muito maior da que foi projetada inicialmente.

Até aqui os estudos mostrados trazem dados importantes que auxiliam os tomadores de decisão quanto às discussões de incorporação. Entretanto, é uma área que carece de estudos mais bem estruturados que discutam de forma ampla as incorporações e possam auxiliar as discussões em diferentes frentes da linha de cuidado.

Uma demanda específica para o câncer de pulmão tratada pela CONITEC foi sobre a inclusão do PET/TC no estadiamento inicial. Os resultados obtidos no capítulo 2 desta tese puderam contribuir com o relatório final de recomendação da CONITEC (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014c). A análise de custo-efetividade realizada comparou como diferentes formas de adição do PET/TC ao estadiamento impactariam no número de cirurgias incorretamente indicadas. O modelo de análise de decisão estimou em uma coorte hipotética de 10.000 indivíduos que o estadiamento convencional resultaria em 2.382 cirurgias desnecessárias (não corretamente indicadas, pois os pacientes teriam doença irressecável ao diagnóstico). E todas as opções adicionando o PET/TC seriam capazes de reduzir este número, sendo a mais efetiva a adição do PET/TC combinado aos resultados da TC com 567 cirurgias desnecessárias, seguida da adição do PET/TC para pacientes que apresentaram envolvimento linfonodal negativo à TC prévia, com 678 cirurgias desnecessárias. A RCEI foi mais favorável a esta última estratégia no valor R\$ 14.252,70/cirurgia desnecessária evitada.

Mesmo a literatura trazendo poucos estudos de avaliação econômica avaliando a tecnologia do PET acoplado à TC, e apesar dos estudos diferirem na definição dos procedimentos desnecessários, os resultados do estudo corroboraram com os achados da literatura mostrando que PET/TC é custo-efetivo para evitar procedimentos desnecessários (VERBOOM *et al.*, 2003; SCHREYOGG *et al.*, 2010; SØGAARD *et al.*, 2011). Na Holanda, Verboom e colaboradores conduziram um ensaio clínico comparando TC e PET, e mostraram que o PET reduzia em 51% o número de cirurgias fúteis (VERBOOM *et al.*, 2003). Søggaard e colaboradores realizaram uma análise de custo-efetividade baseada no ensaio comparando estadiamento convencional (91 pacientes) e estadiamento com PET/TC (98 pacientes). A implementação do PET/TC foi custo-efetiva com uma RCEI de 19.314 euros por toracotomia fútil (SØGAARD *et al.*, 2011). Schreyogg conduziu um estudo clínico comparando PET/TC e TC em 172 pacientes de CPCNP na Alemanha e a RCEI foi estimada em 3.500 dólares americanos por cada paciente corretamente estadiado (SCHREYOGG *et al.*, 2010).

Em nosso estudo de custo-efetividade foi considerado o valor do procedimento PET/TC obtido do estudo de microcusteio realizado em uma unidade pública de saúde

(CAETANO *et al.*, 2014). O valor de referência utilizado foi R\$ 2.927,18 para um exame de PET/TC, que incluía todos os recursos consumidos com profissionais de saúde, radiofármaco, insumos hospitalares e custos administrativos. No estudo de Biz e Caetano, os autores fizeram uma projeção do impacto orçamentário baseada nas estratégias desenhadas no estudo de custo-efetividade. O valor de base do PET/TC utilizado foi R\$ 2.676,76, considerando o valor R\$ 2.927,18 com redução de 30% do valor do radiofármaco. O impacto da oferta do PET/TC somente aos pacientes com linfonodos negativos à TC seria da ordem de R\$ 31,6 milhões anuais extras comparado ao estadiamento convencional. Ao final de 5 anos corresponderia a R\$ 158 milhões. Se a indicação do PET/TC fosse para todos os pacientes, resultaria uma adição de 40,5 milhões por ano e R\$ 202,7 milhões ao final de 5 anos (BIZ, CAETANO, 2015).

O relatório da CONITEC traz uma estimativa do impacto orçamentário da incorporação do PET/TC de forma mais breve, se limitando a indicar que o custo do PET variava entre o valor “adicional” R\$ 1.606,80 ao valor “integral” R\$ 2.107,22. Porém, não ficam claros no documento os métodos utilizados nas estimativas para a definição dos valores “integral” ou “adicional”, qual o ano ou intervalo da projeção, ou a origem do valor do procedimento PET utilizado. O resultado traz uma estimativa de impacto no valor de R\$ 12.111.131,05 usando o valor de R\$ 2.107,22 por exame. A partir dos resultados expostos no relatório, em abril de 2014 a CONITEC recomendou a incorporação do PET/TC para o estadiamento clínico do câncer de pulmão de células não-pequenas potencialmente ressecável (BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014c). Em dezembro de 2014, a Portaria nº1.340 da Secretaria de Atenção à Saúde incluiu o procedimento na Tabela de Procedimentos do SUS, ao valor de R\$2.107,22 (BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014d).

Uma crítica que cabe é quanto à precificação das tecnologias que já fazem parte ou são incorporadas à tabela de reembolso do SUS (Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS). As discussões quanto à recomendação agora estão baseadas em estudos com estimativas de dados econômicos, através de valores de custos, análises de custo-efetividade e análise de impacto orçamentário, conforme descritas nos exemplos do erlotinibe, gefitinibe e do PET/TC. Entretanto, a valoração da tecnologia em tabela não é

clara, faltando informação da estimativa de base do valor e quais os parâmetros envolvidos no custo. No tratamento quimioterápico do câncer de pulmão avançado, por exemplo, não é possível saber se o valor R\$ 1.100,00 de tabela considera além do custo do medicamento, custo com a administração do fármaco, custo com a manipulação, custo com os profissionais envolvidos, entre outros. Como consequência, há uma grande limitação ao se utilizar destes valores tabelados em estudos de custo-efetividade, principalmente comparando com tecnologias já existentes. No caso da primeira linha do câncer de pulmão, há diversas opções de esquemas quimioterápicos com medicamentos de custo bem variável. Exemplificando um paciente médio, 70kg, 1,7m<sup>2</sup> de superfície corporal, é possível oferecer esquemas de tratamento contendo carboplatina (AUC5, R\$ 67,00/ frasco 450mg) mais paclitaxel (175-200mg/m<sup>2</sup>, R\$ 52,00/ frasco 300mg), até adicionar terapias mais complexas como o bevacizumabe (5mg/kg, R\$ 5.113,28/ frasco 400mg), ou pemetrexede (500mg/m<sup>2</sup>, R\$ 1.300,00/ 1000mg), ou erlotinibe (150mg, R\$ 5.607,60/ caixa com 30 comprimidos). Todos estes medicamentos constam nas diretrizes clínicas do Ministério da Saúde lançadas em 2014 (BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014b). Os valores dos medicamentos foram coletados de atas de registro de preço de hospitais vinculados ao Ministério da Saúde para o ano de 2015, e são estimados para um ciclo de tratamento (BRASIL, MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, ORÇAMENTO E GESTÃO, 2015). Analisando de forma bem superficial, só por preço do medicamento, já é possível perceber que alguns esquemas quimioterápicos propostos não são viáveis de se ofertar nas unidades de saúde do SUS. No detalhe, os hospitais continuam comprando o erlotinibe com valor acima do estipulado no relatório de incorporação da CONITEC (BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013a).

Os dados de custos no SUS são muito limitados a valores de reembolso de procedimentos ou preços de medicamentos. Dar ênfase em estudos de ATS, principalmente de estudos que avaliem o custo das tecnologias já existentes, são de extrema relevância no contexto da tomada de decisão por novas tecnologias. O trabalho de Knust mostrou através do microcusteio que o custo médio para tratar um paciente com câncer de pulmão avançado foi R\$ 1.533,47 para o esquema carboplatina mais paclitaxel, e dentro destes custos 55% eram custos fixos relacionados ao processo de diluição e administração. No esquema cisplatina mais etoposido, o custo médio foi R\$ 2.326,21 e 88% deste valor era custo fixo (KNUST, 2015).

O número de opções terapêuticas para tratamento da doença avançada do câncer de pulmão, principalmente do subtipo adenocarcinoma vem crescendo a passos largos. E todas elas têm em comum o alto custo associado ao medicamento. Por isso, atualmente, evidenciar custos é tão importante quanto resultados de segurança e eficácia dos estudos clínicos. O capítulo 1 desta tese é um estudo de custo-efetividade comparando duas estratégias para a população com câncer de pulmão avançado e performance status 2. O estudo foi baseado no ensaio clínico fase III dedicado a esta população, que comparou o uso do pemetrexede isolado frente ao uso do pemetrexede combinado à carboplatina. Os resultados mostraram um pequeno ganho, 0,16 anos de vida ganho e 0,12 anos de vida ajustados por qualidade para o grupo tratado com a combinação de quimioterápicos. Em termos de RCEI, os valores representam R\$ 18.264,42 por ano de vida ganho e R\$ 23.912,68 por AVAQ ganho. Apesar do benefício parecer pequeno, quando se trata de uma população com câncer avançado e performance status ruim qualquer ganho é um grande benefício. Especialmente quando os resultados promovem maior tempo de sobrevida livre de progressão, que é o caso da combinação pemetrexede mais carboplatina.

Contudo, fraquezas e limitações são inerentes aos estudos. A primeira delas é o comparador utilizado nesta análise de custo-efetividade. O uso de pemetrexede não é a escolha padrão na prática clínica do sistema público de saúde brasileiro. As condutas mais usadas para os pacientes com PS 2 são o uso de agentes únicos como vinorelbina, paclitaxel, gencitabina, ou carboplatina mais paclitaxel, ou ainda oferecer somente tratamento de suporte (THE ELDERLY LUNG CANCER VINOURELBINE ITALIAN STUDY GROUP, 1999; RANSON *et al.*, 2000; ANDERSON *et al.*, 2000; LILENBAUM *et al.*, 2005). Porém, caso fosse opção usar outro comparador diferente do estudo clínico, deveria ser feito um modelo de análise de decisão extraíndo os dados de estudos clínicos. Mas, assumir esta opção poderia gerar mais uma incerteza, pois a população analisada tem a variável performance status fortemente dependente dos desfechos primários, e não há outros estudos clínicos com população PS2 dedicada.

Outra limitação foi que o ensaio clínico de base do modelo econômico não mensurou a qualidade de vida dos indivíduos recrutados. Os dados de utilidade foram extraídos da literatura, compatíveis com os estados de doença considerados no modelo. O



estudo de Naffes e colaboradores entrevistou 100 indivíduos do Reino Unido usando a técnica do *standard gamble* para definir valores de preferência para a sociedade dos estados de doença do câncer de pulmão metastático (NAFFES *et al.*, 2009). Os valores de utilidade deste estudo foram utilizados, mesmo sabendo que a população britânica e seu sistema de saúde não se assemelham com a realidade brasileira. Isto porque ainda não há dados de utilidade derivados para o Brasil e nem em outras populações, e a opção de apresentar o desfecho em AVAQ ainda assim é vantajosa para comparação com outras intervenções.

Mesmo com todas as limitações os estudos em avaliações de tecnologias tratam de uma questão muito em voga na saúde, que é trabalhar com dados sobre novas tecnologias e qual impacto econômico e social agregam à sociedade. E estas discussões não permeiam somente a esfera dos gestores em saúde, mas também fazem parte do dia a dia do prescritor e dos pacientes e seus familiares.

Na rotina do médico prescritor se apresentam um leque de opções para tratar o câncer de pulmão avançado, e a vontade é sempre oferecer o que há de melhor para o paciente. A tendência de mercado para bens de consumo leva a pensar que as melhores opções são sempre as de valor mais alto. Porém, nem sempre o valor do medicamento reflete seu custo de tratamento. O custo engloba o manejo dos eventos adversos, além da administração dos medicamentos que se distinguem na manipulação e no tempo de infusão. Por isso, compreender os estudos de avaliação econômica podem levar a reflexões na prática clínica quanto às melhores escolhas adaptadas para cada realidade ou paciente.

As discussões sobre custos já chegam também diretamente ao paciente, principalmente se ele for o próprio financiador do tratamento ou se não tiver acesso à terapia de escolha. Com frequência os pacientes tem recorrido ao sistema judiciário para obter o financiamento de terapias de alto custo, independente se estiver sendo tratado no sistema público ou no sistema de saúde suplementar (AZEVEDO, 2015). A lógica vale para todos, a vida não tem preço e ela vale muito pensando na esfera individual. E pensar nesta esfera leva a todos terem seus direitos assegurados pela constituição federal, a qualquer opção e a qualquer custo.

Mas, pensar assim não é viável para a sociedade. Não há qualquer lugar onde os recursos não sejam finitos. Cada vez mais a medicina avança para a medicina personalizada, onde uma pequena parcela se beneficia de um grupo de medicamentos de alto valor agregado. Para a sociedade é difícil pensar em políticas públicas de acesso integral para populações tão pequenas e tão distintas. E as dúvidas são cada vez maiores e mais virtuosas. Será que vale um alto investimento para ganhar dois meses de sobrevivência em um tratamento paliativo ou seria mais eficiente alocar estes recursos para melhorar o diagnóstico ou prevenção? Será que vale alto investimento em oncologia frente a outras necessidades básicas de saúde da população brasileira? São reflexões de difícil resposta, ou melhor, de fácil resposta quando se adota uma perspectiva única de pensamento.

O propósito desta tese foi contribuir com uma abordagem descritiva dos estudos de avaliação de tecnologias em saúde, e abordar discussões com foco nos estudos já realizados em câncer de pulmão no Brasil. Ainda de forma prática, a tese vem contribuir com duas análises de custo-efetividade, uma para estadiamento inicial do câncer de pulmão e outra para tratamento do estágio avançado da doença.

O dinamismo das rotinas em saúde e decisões acerca da eficiente alocação de recursos demandam constantes avaliações das técnicas já existentes e das recém-incorporadas no sistema de saúde. Dentro da linha do cuidado do câncer de pulmão, uma tecnologia inserida sempre irá alterar o seguimento do paciente até seu evento finalístico da cura ou morte. Este fato pode ser exemplificado na tese, onde a inserção do PET/TC na rotina diagnóstica pode levar a um aumento na incidência de pacientes inicialmente diagnosticados com doença avançada. Com isso, o impacto da incorporação de uma nova tecnologia para o tratamento da doença avançada, como a proposta do uso de carboplatina mais pemetrexede estudada no capítulo 2, pode ser maior do que quando avaliada sem o uso do PET/TC.

Assim, o contínuo desenvolvimento de grupos de pesquisa capacitados para trabalhar com avaliação de tecnologias em saúde é fundamental para garantir a produção de pesquisas sólidas e a disseminação da cultura de ATS em diferentes esferas da sociedade. E que estes conhecimentos possam subsidiar discussões estratégicas para progressivamente mudarem o curso do câncer de pulmão no Brasil.

## **CONCLUSÕES**

- O uso de pemetrexede mais carboplatina foi superior frente ao pemetrexede na primeira linha do câncer de pulmão avançado e performance status 2;
- A redução do custo do pemetrexede pode facilitar a adoção da quimioterapia combinada, tornando-a mais custo-efetiva para o sistema público de saúde;
- A adição do PET/TC no estadiamento inicial do câncer de pulmão não-pequenas células é custo-efetiva em reduzir o número de cirurgias desnecessárias frente ao estadiamento convencional;
- O uso do PET/TC em pacientes com linfonodos mediastinais negativos à TC prévia é mais custo-efetiva para o sistema de saúde público brasileiro;
- Os resultados e discussões geradas na tese puderam contribuir com a consolidação do conhecimento em ATS em nosso grupo de pesquisa.

## **REFERÊNCIAS**

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. **Resolução Normativa RN nº 211, de 11 de janeiro de 2010.** Disponível em: [http://.ans.gov.br/portal/site/legislacao\\_integra.asp?id=1974&id\\_original=0](http://.ans.gov.br/portal/site/legislacao_integra.asp?id=1974&id_original=0). Acesso em 12 de Novembro de 2013. (ANS, 2010a)

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. **Instrução Normativa IN nº 25, de 12 de janeiro de 2010.** Disponível em: <http://www.ans.gov.br/portal/upload/noticias/IN25.pdf>, acesso em 12 de Novembro de 2013. (ANS, 2010b)

ALZAHOURI K *et al.* **Cost-effectiveness analysis of strategies introducing FDG-PET into the mediastinal staging of non-small-cell lung cancer from the French healthcare system perspective.** Clin Radiol 2005; 60: 479-492

AMERICAN CANCER SOCIETY; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER; UNION FOR INTERNATIONAL CANCER CONTROL. **The Cancer Atlas, 2014.** Disponível em: <http://canceratlas.cancer.org/the-burden/>. Acesso em: 26 de Fevereiro de 2015.

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY. **Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines.** J Clin Oncol, 1996. 14(2): p. 671-9.

ANDERSON H *et al.* **Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer: a randomized trial with quality of life as the primary outcome.** Br J Cancer 2000; 83: 447–453.

ARAUJO LHL *et al.* **Survival and prognostic factors in patients with Non-Small Cell Lung Cancer treated in private health care.** Rev Bras Epidemiol, 2014; 17(4): 1001-14.

AZEVEDO, ANA LUCIA. **DNA que salva.** O GLOBO, Rio de Janeiro, 09 Jul 2015.

BANTA, JONSSON. **History of HTA: Introduction.** Int J Technol Assess Health Care, 2009; 25 (Suppl 1):1-6.

BANTA; LUCE. **Health Care Technology and its Assessment. An International Perspective.** Oxford: Oxford University Press, 1993.

BERGMAN B *et al.* **The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials.** European Journal of Cancer. 1994;30(5):635-42.

BIZ; CAETANO. **Impacto orçamentário da incorporação da tomografia de emissão de pósitrons- tomografia computadorizada para estadiamento de câncer pulmonar.** Rev Saúde Pública: no prelo.

BOLIN; LINDGREN. **Rökning - produktionsbortfall och sjukvårdskostnader.** Stockholm: Statens folkhälsoinstitut 2004.

BOSANQUET; ATTRIDGE; SIKORA. **Can the new EU members catch up in cancer care?** Eurohealth 2005; 11.

BOTREL TE *et al.* **Efficacy of bevacizumab (Bev) plus chemotherapy (CT) compared to CT alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): systematic review and meta-analysis.** Lung cancer, 2011;74(1):89-97.

BRADBURY I *et al.* **Positron emission tomography (PET) imaging in cancer management Glasgow: Health Technology Board for Scotland.** Health Technology Assessment Report; 2. 2002.

BRASIL. **Lei nº 12.401, de 28 de Abril de 2011.** In: Altera a Lei no 8.080 ddsd, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, ed., 2011.

BRASIL/ INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição.** Brasília, 1990.

BRASIL/ INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Tábuas Completas de Mortalidade, 2007.** Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2007>. Acesso em: 24 de Julho de 2011.

BRASIL/ INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional de Saúde. Percepção do estado de saúde, estilo de vida e doenças crônicas.** Rio de Janeiro, 2014.

BRASIL/ INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: Inca, 2013. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>. Acesso em: 10 de Janeiro de 2014.

BRASIL/ INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Coordenação de Assistência. Serviço de Oncologia Clínica. **Serviço de oncologia clínica: Rotinas internas do INCA.** Rio de Janeiro: INCA, 2011, p.121-130.

BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº 346, de 23 de junho de 2008. Dispõe sobre a reformulação dos procedimentos quimioterápicos e radioterápicos da Tabela de Procedimentos do Sistema Único de Saúde.** Diário Oficial da União, 2008.

BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. **Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022 / Ministério da Saúde.**

BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Erlotinibe para câncer de pulmão de células não pequenas. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 63.** Novembro de 2013. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/decisoes-sobre-incorporacoes>. Acesso em: 28 de Junho de 2015. (BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013a).



BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Gefitinibe para câncer de pulmão de células não pequenas em primeira linha. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 62.** Novembro de 2013. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/deciso-es-sobre-incorporacoes>. Acesso em: 28 de Junho de 2015. (BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013b).

BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde.** 2.ed, Brasília: Ministério da Saúde, 2014. (BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014a)

BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO A SAÚDE. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia.** Brasília: Ministério da Saúde, 2014. (BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014b)

BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **PET-CT no Estadiamento do Câncer Pulmonar de Células Não Pequenas. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 107.** Abril de 2014. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/deciso-es-sobre-incorporacoes>. Acesso em: 28 de Junho de 2015. (BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014c).

BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria n° 1.340, de 1° de dezembro de 2014.** Diário Oficial da União n. 233, seção 1, pág. 32. (BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014d).

BRASIL/ MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, ORÇAMENTO E GESTÃO. **Atas de registro de preço.** Disponível em: <http://www.comprasnet.gov.br/>. Acesso em: 10 de Julho de 2015.

BRASIL/ MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.** Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Acesso em: 10 de Junho de 2015.

BRAZIER J, ROBERTS J, DEVERILL M. **The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36.** Journal of health economics. 2002;21(2):271-92.

BRIGGS; SCULPHER; CLAXTON. **Decision Modelling for Health Economic Evaluation.** Oxford, U.K.: Oxford University Press; 2007.

BRUNDAGE; DAVIES; MACKILLOP. **Prognostic factors in non-small cell lung cancer: A decade of progress.** Chest 2002; 122:1037-1057.

CAETANO R *et al.* **Análise dos Custos do Procedimento PET-TC com 18F-FDG na Perspectiva do SUS Provedor: Estudo em uma Unidade Pública de Saúde do Rio de Janeiro.** Cadernos de Saúde Pública (ENSP. Impresso), in press, 2014.

CANCERORGANISATIONERNA. **Kostnader för Cancer.** Tampere: Cancerstiftelsen 2006.

CAO JQ *et al.* **Systematic review of the cost-effectiveness of Positron-Emission Tomography in staging of non--small-cell lung cancer and management of solitary pulmonary nodules.** Clin Lung Cancer. 2012; 13(3): 161-170.

CERCI JJ *et al.* **2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron-emission tomography is cost-effective in the initial staging of non-small cell lung cancer patients in Brazil.** Radiol Bras, 2012; 45(4): 198-204.

CHANG JY *et al.* **Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials.** Lancet Oncol, 2015; 16:630-7.

CHIN R *et al.* **Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography.** Am J Resp Crit Care Med 1995; 152: 2090-2096.

CLARKE SJ *et al.* **Phase II trial of pemetrexed disodium (ALIMTA, LY231514) in chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer.** *Ann Oncol* 2002; 13:737-41.

CRINO L *et al.* **Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** *Ann Oncol.* 2010; 21 Suppl 5: v103-15.

CRYSTAL AS, SHAW AT. **New targets in advanced NSCLC: EML4-ALK.** *Clin Adv Hematol Oncol*, 2011; 9: 207-14.

DALES RE *et al.* **Computed tomography to stage lung cancer. Approaching a controversy using meta-analysis.** *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1096-1101.

DARLING GE *et al.* **Invasive mediastinal staging of non-small-cell lung cancer: a clinical practice guideline.** *Curr Oncol.* 2011; 18: e304-10.

DETTERBECK FC *et al.* **Lung cancer. Invasive staging: the guidelines.** *Chest* 2003; 123:167S-75S.

DETTERBECK FC *et al.* **Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition).** *Chest.* 2007; 132: 202S-20S.

DIETLEIN M *et al.* **Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of potentially operable non-small cell lung cancer: priority for a PET based strategy after nodal-negative CT results.** *Eur J Nucl Med* 2000; 27:1598-1609.

DRUMMOND M *et al.* **Methods for the economic evaluation of health care programmes.** 3rd ed. Oxford ; New York: Oxford University Press, 2005.

DRUMMOND M *et al.* **Transferability of Economic Evaluations Across Jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force Report.** *Value in Health*, 2009; 12(4): 409-18.

DWAMENA BA *et al.* **Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT.** *Radiology.* 1999; 213: 530-6.

EUROQOL GROUP. **EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group.** *Health Policy.* 1990;16(3):199-208.

FERLAY J *et al.* **GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11.** Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>. Acesso em: 23 de Janeiro de 2015.

FISCHER B *et al.* **Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT.** *N Engl J Med.*, 2009; 361: 32-9.

FONTAINE E *et al.* **Does positron emission tomography scanning improve survival in patients undergoing potentially curative lung resections for non-small-cell lung cancer?** *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2011; 40: 642-6.

GAMBHIR S *et al.* **Decision tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of FDG-PET in the staging and management of non-small-cell lung carcinoma.** *J Nucl Med.* 1996; 37: 1428-36.

GOEREE R *et al.* **Transferability of economic evaluations: approaches and factors to consider when using results from one geographic area for another.** *Curr Med Res Opin* 2007; 23 (4): 671-682.

GOLDSTRAW P *et al.* **The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours.** *J Thorac Oncol* 2: 706-714, 2007.

GOOZNER. **A Tale of Two Countries: Lung Cancer Care in Brazil and China.** *JNCI*, 2012; 104(21):1621-23.

GOULART. **The Value of Lung Cancer CT Screening: It is All about Implementation.** ASCO Educational Book, 2015. Disponível em: [asco.org/edbook](http://asco.org/edbook). Acesso em: 08 de Junho de 2015.

GOVINDAN R, *et al.* **Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database.** J Clin Oncol. 2006; 24: 4539-44.

GRAY AM *et al.* **Applied Methods of Cost-Effectiveness Analysis in Health Care. Handbooks in Health Economic Evaluation.** Oxford University Press, 2011.

GRIDELLI C *et al.* **Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel.** Ann Oncol 2004; 15:419-26.

GUGIATTI A *et al.* **Economic analyses on the use of positron emission tomography for the work-up of solitary pulmonary nodules and for staging patients with non-small-cell-lung-cancer in Italy.** Q J Nucl Med Mol Imaging 2004; 48: 49-61.

HAN Y *et al.* **Cost-effectiveness analysis of strategies introducing integrated (1)(8)F-FDG PET/CT into the mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer.** Nucl Med Commun. 2015; 36: 234-41.

HANNA N *et al.* **Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy.** J Clin Oncol 2004; 22:1589-97.

HOEKSTRA CJ *et al.* **The value of [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the selection of patients with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer for combined modality treatment.** Lung Cancer 2003; 39 (2): 151-157.

HOFFMANN H. **Invasive staging of lung cancer by mediastinoscopy and video-assisted thoracoscopy.** Lung Cancer 2001;34(Suppl 3):S3–S5.

INSTITUTE NATIONAL DE CANCER. **Analyse Économique des Coûtes du Cancer en France.** Paris: Institute National de Cancer 2007.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Relatório de Gestão Exercício 2009**. Disponível em: <https://contas.tcu.gov.br/econtrole/ObterDocumentoSisdoc?codArqCatalogado=1161446&seAbrirDocNoBrowser=1>. Acesso em: 14 de Março de 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Global adults tobacco survey Brazil 2008**. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2010.

ISMAEL GFV *et al.* **Aspectos Clínicos e histopatológicos em câncer de pulmão: análise dos dados de uma instituição no interior paulista entre 1997 e 2008**. Revista Brasileira de Oncologia Clínica, 2010; 7 (22): 72-8.

KONING HJ *et al.* **Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the U.S. Preventive Services Task Force**. Ann Intern Med. 2014;160:311-320.

KOSUDA S *et al.* **Decision-tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of whole-body FDG PET in the management of patients with non-small-cell lung carcinoma in Japan**. Ann Nucl Med 2002; 16: 263-271.

KNUST RE. **Estimativa dos custos diretos da assistência oncológica do câncer de pulmão não pequena célula avançado em um hospital público de referência.2015** – dissertação (mestrado). Programa de Pós-graduação em saúde pública da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2015.

LEITE IC *et al.* **Projeção da Carga de Doença no Brasil (1998-2013)**. In: Paulo Marchiori Buss; José Gomes Temporão; José da Rocha Carvalheiro. (Org.). Vacinas, Soros e imunizações no Barsil. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2005, 1: 51-65.

LESLIE; SOBIN; WITTEKIND. **TNM Classification of Malignant Tumours**. Wiley-Blackwell, 2009.

LEVY; DE ALMEIDA; SZKLO. **The Brazil SimSmoke policy simulation model: the effect of strong tobacco control policies on smoking prevalence and smoking-attributable deaths in a middle income nation**. PLoS MED 2012; 9(11): e1001336.

LEWIS P *et al.* **Whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative evaluation of lung cancer.** Lancet 1994; 344(8932):1265-1266.

LIAO CY *et al.* **Meta-analysis study of lymph node staging by 18 F-FDG PET/CT scan in non-small cell lung cancer: comparison of TB and non-TB endemic regions.** Eur J Radiol. 2012; 81: 3518-23.

LILENBAUM RC *et al.* **Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: The Cancer and Leukemia Group B (study 9730).** J Clin Oncol, 2005; 23:190-196.

LILENBAUM RC *et al.* **Prevalence of poor performance status in lung cancer patients: Implications for research.** J Thorac Oncol 2006; 3:125- 129.

LYNCH TJ *et al.* **Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase III trial BMS099.** J Clin Oncol, 2010; 28(6):911-7.

MAROM EM *et al.* **Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET.** Radiology, 1999; 212: 803-809.

MARTA G *et al.* **Treatment priorities in oncology: do we want to live longer or better?** Clinics, 2014; 69 (8): 509-14.

MATTER-WALSTRA *et al.* **Cost-Effectiveness of Maintenance Pemetrexed in Patients with Advanced Nonsquamous-Cell Lung Cancer from the Perspective of the Swiss Health Care System.** Value in Health 2012; 15, 65-71.

MINISTÉRIO DA SAÚDE/ DECIT. **Consolidação da área de avaliação de tecnologias em saúde no Brasil.** Rev Saúde Pública, 2010; 44(2): 381-3.

MAUSKOPF JA *et al.* **Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices-budget impact analysis.** Value in Health 2007; 10, 5: 336-347.

MONTEIRO CA *et al.* **Population-based evidence of a strong decline in the prevalence of smokers in Brazil (1989-2003).** Bull World Health Organ 2007; 85:527-34.

MORABITO A *et al.* **Randomized phase III trial of gemcitabine and cisplatin vs. gemcitabine alone in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: the CAPPA-2 study.** Lung Cancer 2013; 81 (1): 77-83.

MOVSAS B *et al.* **Radiotherapy patterns of care study in lung carcinoma.** J Clin Oncol 2003; 21:4553-4559.

MURRAY. **Quantifying the Burden of Disease: the Technical Basis for Disability-Adjusted Life Years.** Bull World Health Organ, 1994; 72(3): 429-445.

NAFEES *et al.* **Health State Utilities for Non Small Cell Lung Cancer.** Health and Quality of Life Outcomes 2008; 6, 84.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Lung Cancer Overview.** Disponível em: <http://www.cancer.gov/types/lung>. Acesso em: 23 de Janeiro de 2015.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Dictionary of Cancer Terms.** Disponível em: <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?CdrID=561717>. Acesso em: 06 de Julho de 2015.

NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR CANCER. LUNG CANCER. **The diagnosis and treatment of lung cancer.** London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2011; 121. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99021/>>. Acesso em: 10 de Outubro de 2012.

NATIONAL LUNG SCREENING TRIAL RESEARCH TEAM; ABERLE DR *et al.* **Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening.** N Engl J Med. 2011;365:395-409.



NGUYEN VH *et al.* **Cost-effectiveness of positron emission tomography for the management of potentially operable non-small cell lung cancer in Quebec.** *Can Respir J* 2005; 12: 19-25.

NOVAES FT *et al.* **Câncer de pulmão: histologia, estadio, tratamento e sobrevida.** *J Bras Pneumol*, 2008; 24(8): 595-600.

NOVAES HMD *et al.* **National Spending with Screening, Diagnosis and Treatment of Cervical Câncer: Estimates Based on Health Information Systems, Brazil 2006.** In: ISPOR 4th Latin America Conference, 2013, Buenos Aires. Poster presentation, p.135.

OKEN M *et al.* **Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.** *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-655.

PETERS S *et al.* **Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Working Group.** *Annals of Oncology* 2012; 23 (Supplement 7): vii56–vii64.

PIETERMAN RM *et al.* **Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography.** *New Eng J Med* 2000; 343: 254-261.

PINTO. **Custos de doenças Tabaco-relacionadas: uma análise sob a perspectiva da economia e da epidemiologia.** 2007. Tese (Doutorado) – Escola Nacional de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2007.

PLEVRITIS SK. **Decision Analysis and Simulation Modeling for Evaluating Diagnostic Tests on the Basis of Patient Outcomes. Fundamentals of Clinical Research for Radiologists.** *AJR* 2005; 185: 581-590.

POPPER HH *et al.* **Molecular testing in lung cancer in the era of precision medicine.** *Transl Lung Cancer Res*, 2014; 3(5): 291-300.

PRABHAT J. **Avoidable global cancer deaths and total deaths from smoking.** *Nature Reviews Cancer*, 2009; 9: 655-664.

RANSON M *et al.* **Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer.** J Natl Cancer Inst, 2000; 92: 1074–1080.

ROTH J *et al.* **Low-dose computed tomography lung cancer screening in the Medicare program: Projected clinical, resource, and budget impact.** J Clin Oncol. 2014;32:5s (suppl; abstr 6501).

RUSTHOVEN JJ *et al.* **Multitargeted antifolate LY231514 as first-line chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer: A phase II study.** National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 1999; 17:1194.

SCHMÜCKING M *et al.* **Molecular whole-body cancer staging using positron emission tomography: consequences for therapeutic management and metabolic radiation treatment planning.** Recent Results Cancer Res 2003; 162: 195-202.

SCHREYOGG J *et al.* **Cost-effectiveness of hybrid PET/CT for staging of non-small cell lung cancer.** J Nucl Med. 2010; 51: 1668-75.

SCOOT WJ *et al.* **Cost-effectiveness of FDG-PET for staging non-small cell lung cancer: a decision analysis.** Ann Thorac Surg 1998; 66: 1876-1883.

SCULPHER MJ *et al.* **Generalisability in economic evaluation studies in health care: a review and case studies.** Health Technol Assess, 2004; 8: 1-192.

SILVESTRI GA *et al.* **Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition).** Chest. 2007; 132: 178S-201S.

SIMOENS S. **Health Economic Assessment: a Methodological Primer.** Int. J. Environ. Res. Public Health 2009; 6, 2950-2966.

SHEPHERD, PEREIRA, CIULEANU *et al.* **Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer.** New England Journal of Medicine, 2005; 353:123-132.

SHIH C *et al.* **LY231514, a pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-based antifolate that inhibits multiple folate-requiring enzymes.** *Cancer Res* 1997; 57:1116-1123.

SLOBBE LCJ *et al.* **Cost of illness in the Netherlands.** Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu 2006.

SLOKA JS *et al.* **Cost-effectiveness of positron emission tomography for non-small cell lung carcinoma in Canada.** *Med Sci Monit.* 2004; 10: MT73-80.

SOCINSKI MA *et al.* **Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.** *Chest*, 2013; 143(5 Suppl).

SOGAARD R *et al.* **Preoperative staging of lung cancer with PET/CT: cost-effectiveness evaluation alongside a randomized controlled trial.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011; 38: 802-9.

SOLOMON BJ *et al.* **First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer.** *N Engl J Med*, 2014; 371: 2167-77.

SOUZA; VASCONCELOS; CRUZ. **Trends in Lung Cancer Mortality in Brazil from the 1980s into the Early 21st Century: Age-Period-Cohort Analysis.** *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 2012; 28 (1): 21-30.

STATISTISCHES BUNDESAMT. **Gesundheit - Krankenkosten 2004.** Wiesbaden: Statistisches Bundesamt 2006.

STEFANI, SAGGIA, SANTOS. **Cost-minimisation analysis of erlotinib in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer: a Brazilian perspective.** *Journal of Medical Economics*, 2008; 11: 383-396.

STEWART; WILD. **World Cancer Report 2014.** International Agency for Research on Cancer Nonserial Publication, 2014. Disponível em: <http://www.iarc.fr/en/publications/books/wcr/index.php>. Acesso em: 23 de Janeiro de 2015.

STROOBANTS SG *et al.* **Additional value of whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of distant metastases of non-small cell lung cancer.** Clin Lung Cancer 2003; 4(4): 242-247.

THE ELDERLY LUNG CANCER VINOURELBINE ITALIAN STUDY GROUP. **Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non small cell lung cancer.** J Natl Cancer Inst, 1999; 91: 66–72.

TOWNSEND. **Combined PET/CT: the historical perspective.** Semin Ultrasound CT MR, 2008; 29(4): 232-35.

TRUONG MT *et al.* **Imaging to Optimally Stage Lung Cancer: Conventional Modalities and PET/CT.** J Am Coll Radiol 2004; 1(12): 957-964.

TSUCHIYA T *et al.* **Pharmacoeconomic Analysis of Consolidation Therapy with Pemetrexed After First-Line Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer.** Lung Cancer 2011; 74, 521-528.

VAN TINTEREN H *et al.* **Toward Less Futile Surgery in Non-Small Cell Lung Cancer? A Randomized Clinical Trial to Evaluate The Cost-Effectiveness of Positron Emission Tomography.** Controlled Clinical Trials 2001; 22(1): 89-98.

VERBOOM P *et al.* **Cost-effectiveness of FDG-PET in staging non-small cell lung cancer: the PLUS study.** Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003; 30: 1444-9.

WEST. **Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and Marginal Performance Status: Walking the Tight Rope Towards Improved Survival.** J Clin Oncol, 2013; 31(23): editorial.

WHITEHEAD, ALI. **Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities.** Br Med Bull. 2010;96:5-21.

WILKING *et al.* **Benchmarking Report of Lung Cancer Care in selected Countries.** Karolinska Institutet/ i3 Innovus, 2008.

WISNIVESKY; YANKELEVITZ; HENSCHKE. **Stage of lung cancer in relation to its size: part 2. Evidence.** Chest 2005; 127 (4): 1136-39.

WORLD BANK. **GDP per capita, PPP (current international \$).** Disponível em: <http://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.PP.CD>. Acesso em: 20 de Fevereiro de 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health.** Geneva: World Health Organization; 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Global Report: Mortality Attributable to Tobacco.** 2012. Disponível em: [www.who.int](http://www.who.int). Acesso em: 15 de Agosto de 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The Global Cancer Burden.** Disponível em: <http://www.cancer.org/aboutus/globalhealth/the-global-cancer-burden>. Acesso em: 12 de Março de 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Tobacco Free Initiative.** Disponível em: <http://www.who.int/tobacco/research/cancer/en/>. Acesso em: 23 de Janeiro de 2015.

XU G, ZHAO L, HE Z. **Performance of whole-body PET/CT for the detection of distant malignancies in various cancers: a systematic review and meta-analysis.** J Nucl Med. 2012; 53: 1847-54.

YAP KK *et al.* **Positron emission tomography with selected mediastinoscopy compared to routine mediastinoscopy offers cost and clinical outcome benefits for pre-operative staging of non-small cell lung cancer.** Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005; 32: 1033-1040.

ZUKIN M *et al.* **Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2.** J Clin Oncol, 2013; 31: 2849-2853.

ANEXO 1

Provided for non-commercial research and education use.  
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/authorsrights>



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

## Lung Cancer

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/lungcan](http://www.elsevier.com/locate/lungcan)

## Carboplatin plus pemetrexed offers superior cost-effectiveness compared to pemetrexed in patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2



Luciene Schluckebier<sup>a,b,\*</sup>, Osvaldo U. Garay<sup>c</sup>, Mauro Zukin<sup>a</sup>, Carlos G. Ferreira<sup>a,b,d</sup>

<sup>a</sup> Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>b</sup> Brazilian Network for Clinical Cancer Research, Brazil

<sup>c</sup> Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Buenos Aires, Argentina

<sup>d</sup> D'or Institute of Research and Education Supported by Fundação do Câncer, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, Brazil

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 19 May 2015

Accepted 14 June 2015

#### Keywords:

Non-small cell lung cancer

PS2 patients

Cost effectiveness

Pemetrexed

### ABSTRACT

**Objective:** Pemetrexed plus carboplatin offers survival advantage in first line treatment of advanced lung cancer patients with performance status of 2. We estimated the cost-effectiveness of this combined regimen compared to pemetrexed alone in a Brazilian population.

**Methods:** A cost-effectiveness analysis was conducted based on a randomized phase III trial in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and ECOG performance status of 2 (PS2), comparing doublet regimen pemetrexed plus carboplatin with pemetrexed alone. The perspective adopted was the public health care sector over a three-year period. Direct medical costs and survival time were calculated from patient-level data and utility values were extracted from the literature. Sensitivity analyses were performed to evaluate uncertainties in the results.

**Results and conclusion:** The combined regimen pemetrexed plus carboplatin yielded a gain of 0.16 life year (LY) and 0.12 quality-adjusted life year (QALY) compared to pemetrexed alone. The total cost was 17,674.31 USD for the combined regimen and 15,722.39 USD for pemetrexed alone. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was \$12,016.09 per LY gained and \$15,732.05 per QALY gained. The factors with the greatest impact on the ICER are pemetrexed price and the time to progression utility value. The cost-effectiveness acceptability curve showed an upper 90% probability of pemetrexed plus carboplatin being cost-effective with a threshold between two and three GDP per capita. Our study suggests superiority of the combined pemetrexed plus carboplatin regimen in terms of efficacy as well as cost-effectiveness in advanced NSCLC patients with a poor performance status of 2.

© 2015 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Advanced lung cancer patients have poor survival rates, especially those who present marginal or poor performance status (ECOG PS  $\geq$  2) at the time of diagnosis [1]. The performance status coefficient is a widely used method for assessing the functional status of cancer patients and it is a reliable prognosis factor in lung cancer.

While in epidemiologic surveys PS2 accounts for around 40% of lung cancer patients [2], these patients are underrepresented in

clinical trials due to their higher toxicity risk or their inability to withstand aggressive treatment [3].

Current protocols recommend single-agent or platinum-combined chemotherapy as a first line of treatment for PS2 patients [4,5], based on a small number of trials that analyzed subgroups containing elderly and/or PS2 inclusion. As single-agents, vinorelbine, paclitaxel and gemcitabine offer 4.5, 1.2 and 0.6 months of survival, respectively, when compared with the best supportive care [3]. The CALGB 9730 trial indicated an overall survival gain when combining carboplatin to paclitaxel compared to paclitaxel alone (median 4.7 vs. 2.4 months overall survival; HR 0.60, 95% CI 0.40–0.91)[6]. Results for the first two dedicated PS2 trials have been recently published. The CAPPA-2 study was stopped early due to slow accrual, but showed an advantage of the doublet cisplatin and gemcitabine compared to gemcitabine alone in 57 patients (median 5.9 vs. 3 mo; HR 0.52, 95% CI 0.28–0.98) [7]. Our group recently conducted a large trial comparing pemetrexed

\* Corresponding author at: Coordination of Clinical Research, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rua André Cavalcanti n. 37, 2º andar, Rio de Janeiro, Brazil, CEP: 20231-050. Tel.: +55 21 32076506; fax: +55 21 32076566. Presented at the 15th World Conference on Lung Cancer (IASLC), October 2013, Sydney, Australia.  
E-mail address: [lschluckebier@inca.gov.br](mailto:lschluckebier@inca.gov.br) (L. Schluckebier).

and pemetrexed plus carboplatin. In that study, the platinum doublet regimen showed improved progression-free (median 5.8 vs. 2.8 mo; HR 0.46; 95% CI 0.35 to 0.63) and overall survival (median 9.3 vs. 5.3 mo; HR 0.62, 95% CI 0.46 to 0.83), despite being slightly more toxic than expected [8].

Some authors claim it is too early to decide which is the best practice for treating this PS2 subpopulation [9,10], but all agree lung cancer represents an economic burden to health care. In addition to safety and efficacy, decisions regarding treatment should also consider costs and quality of life, especially in advanced stage diseases. In this study, we conducted the first economic analysis in a head to head trial with pemetrexed in a PS2 population. We evaluated the cost-effectiveness of the combined carboplatin plus pemetrexed regimen compared to pemetrexed alone for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with PS2 status, from the perspective of the Brazilian public health care system.

## 2. Methods

We estimated costs, life year (LY) and quality-adjusted life year (QALY) using patient level data and information from the literature. The setting was the Brazilian public health care system and the study timeline was set at three years.

Individual level data were obtained from a randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in the first line management of patients with advanced NSCLC and exclusively PS2 [8]. Eligible patients had cytologic or histologic confirmation of stages IIIB and IV, were chemotherapy-naïve, and a PS2 score determined by two independent oncologists. The intervention consisted of pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> alone or pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> plus carboplatin (AUC 5), both administered intravenously every 3 weeks for up to four cycles or until disease progression, whichever came first [8]. A total of 205 patients were enrolled between April 2008 and July 2011 and followed-up until death. The primary end point was overall survival but the trial also compared progression-free survival, response rate and toxicity. At the end of the first year in the trial, 72% of patients were already deceased [8].

This was a multicenter study, with more than 70% of patients from the Instituto Nacional de Cancer and the rest from PUC-RS, Instituto do Cancer Arnaldo Vieira Carvalho, Instituto do Cancer do Ceara, Hospital Amaral Carvalho, Hospital do Cepon, Hospital Lifecenter, Hospital da Caridade de Ijuí and Monte Sinai Cancer Center. The study was approved by the institutional review board of each participating institution and all patients signed an informed consent form.

### 2.1. Health benefits

Benefits were measured in terms of LY and QALY gained. The survival time was extracted from the trial and depicted in three states: time to progression (TTP, defined as the interval from random assignment to the first evidence of progressive disease or death), progressive disease (PD), and death. The LY gained was the sum of survival time of the TTP and PD states.

The QALYs were then calculated by weighting LY with the corresponding state utility. As quality of life measurements were not estimated in the trial, utility weights were taken from Nafees et al. [11]. Those authors defined health states associated with the treatment of stable, responsive and progressive metastatic NSCLC.

### 2.2. Costs

All costs were estimated for each patient as a function of the resource consumption (obtained from the clinical trial records) and

unitary costs. Only direct medical costs were considered. Estimations were calculated originally in local currency units and then converted to US dollars using the purchase power parity conversion factor. The costs were discounted at an annual rate of 5% [12], which allows us to bring down the costs for year 2 and 3 to the current value.

Chemotherapy costs were based on drug dosage per milligram and the number of cycles recorded. Drug prices were the average purchase prices reported by the public sector. The costs of adverse events were calculated when grade toxicity was higher than 3 or patients needed hospitalization. Each type of adverse event was charged according to the reimbursement procedure defined by the public health care system (SUS) as many times as it occurred. We obtained reimbursement information from the DATASUS database [13]. Costs related to patient monitoring were subdivided into radiological exams, laboratorial exams and medical appointments. The basic clinical routine included one chest CT scan every two months during the therapy and one every three months until progression. The laboratorial exams include complete blood count, creatinine, urea, bilirubin, hepatic transaminases and alkaline phosphatase. Exams were done before each chemotherapy cycle and every three months until disease progression. An average of one outpatient consultation was conducted per chemotherapy cycle, plus an additional consultation per month until the end of follow-up. The costs of progressive disease care were not included in the model. A lack of information regarding the therapeutic approach used after disease progression, coupled to a small difference in the survival rate of the two groups after progression, suggest that the disease takes the same course until death, regardless of treatment. Thus, we assume that patients in both groups receive the same treatment following disease progression. This would lead to similar costs between groups, which would not affect our analysis.

The unitary values for each parameter considered in the model are listed in Table 1.

### 2.3. Model analyses

A total of 165 patients were included in the analyses. The economic model included only adenocarcinoma patients. At the start of the trial, pemetrexed was indicated regardless of histology. However, during the course of inclusion, pemetrexed was indicated only for adenocarcinoma, which became an eligibility criterion during the trial (diagram in Fig. 1). Missing data were not observed in variables relevant to our analysis. Due to the skewed nature of the cost distribution, differences between mean costs were calculated using the bootstrapping method with ten thousand interactions.

For each strategy, we evaluated the incremental cost-effectiveness ratio (ICER), which is the ratio between the difference of costs ( $Cost_B - Cost_A$ ) and the difference of effects ( $Effect_B - Effect_A$ ), in which A and B represent the two strategies compared. In our analysis, the ICER represents the incremental cost per additional LY or QALY, and a lower ICER indicates a more cost-effective strategy.

### 2.4. Sensitivity analysis

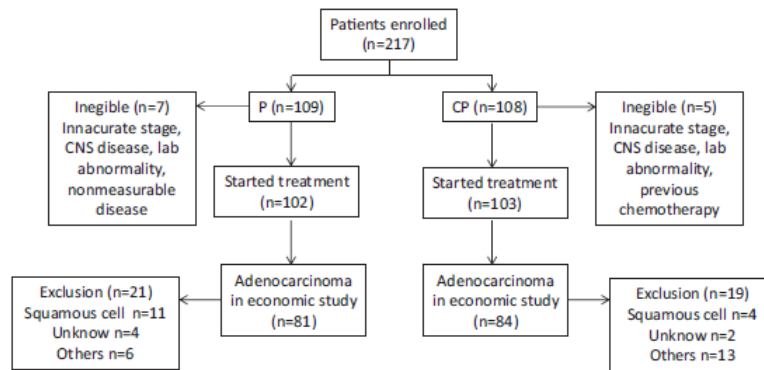
A full univariate sensitivity analysis was carried out to explore the impact of uncertainty in each parameter of the estimated ICER. Drug costs varied from the reference drug price to the generic drug price (50% cheaper). The unitary costs of procedures established by the SUS varied between  $\pm 20\%$ , allowing for market price fluctuations or reimbursement adjustments.

The utility values for each health state varied according to the impact of grade III–IV adverse events (including nausea/vomiting, diarrhea, fatigue, neutropenia and febrile neutropenia) to represent implicit adverse events regarding toxicities or natural illness



**Table 1**  
Summary of parameters and the range used in the sensitivity analysis.

Parameters	Range			Reference
	Baseline	Low	High	
Discount rate	0.05	0	0.1	[12]
Unitary costs (US\$)				
Hospitalization costs (every 4 days)	241.74	193.39	290.08	[13]
Pemetrexed cost (per mg)	5.76	2.88	5.76	[17]
Carboplatin cost (per mg)	0.23	0.12	0.28	[17]
Computed tomography, thorax	89.74	71.79	107.69	[13]
Laboratorial exams	10.43	8.34	12.51	[13]
Medical appointment	6.58	5.26	7.89	[13]
Adverse event management (grade 3 to 5)	Each toxicity has a cost	-20%	+20%	[13]
Effective parameters				
Time to progression state utility	0.65	0.31	0.67	[11]
Progression state utility	0.47	0.43	0.47	[11]



**Fig. 1.** CONSORT diagram showing patient registration, treatment and assignments, and exclusions to input on economic model. CP: carboplatin + pemetrexed; P: pemetrexed.

decline. Based on Nafees et al. [11], the minimal point of the TTP state was estimated by declining the base utility value with disutility values from adverse events. The maximum value came from adding an additional utility gain to the base value for responsiveness to chemotherapy. The range of PD utility was estimated based on the standard error [11].

We also performed a scenario analysis comparing the cost of a 500 mg vial of pemetrexed in the United Kingdom (£800) [14], USA (3,000 USD) [15] and Canada (2,145 CAN) [16] with the Brazilian price (R\$ 4,376) [17].

We also explored sampling uncertainty, given that single samples are a very common concern in clinical trials. The bootstrapping technique was used to resample likely samples 10,000 times in order to redefine the ICER point estimate and its confidence interval. Also, a cost-effectiveness acceptability curve (CEAC) was constructed based on ceiling ratios to better establish the value of therapy according to willingness-to-pay.

### 3. Results

The summary model results for the base-case analysis are shown in Table 2. The combined therapy group received more chemotherapy cycles, resulting in the highest cost treatment. Even though the cost of carboplatin is not excessively high, it can result in additional costs due to its toxicity (78 against 51 adverse events, grades 3–5). The treatment of adverse events was charged differently, depending on the type of management implemented, but the combined regimen showed a higher mean cost overall. When

**Table 2**  
Summary of costs and the incremental cost-effectiveness ratio between pemetrexed and carboplatin plus pemetrexed in advanced lung cancer patients with PS2.

	P (n=81)	CP (n=84)
Outcomes		
Number of cycles, mean	3.2	3.5
Number of adverse events, grade 3 to 5	51	78
Time to progression stage, survival mean (months)	4.1	7.3
Progression disease stage, survival mean (months)	4.4	3.3
Lifetime costs, mean (US\$, 2012)		
Chemotherapy treatment	15,080.78	16,960.00
Adverse event - treatment	105.28	122.28
Adverse event - hospitalization	211.89	149.65
Radiological exams	213.83	314.10
Laboratorial exams	51.62	59.59
Medical appointments	60.19	73.23
Total cost, mean	15,722.37	17,674.29
Incremental cost	1,951.92	
Effectiveness		
LY gained, mean	0.71	0.88
Incremental LY	0.16	
QALY gained, mean	0.40	0.52
Incremental QALY	0.12	
Incremental ratio (Cost/Effect)		
ICER (US \$/LY)	12,016.08	
ICER (US \$/QALY)	15,732.04	

P: Pemetrexed strategy; CP: Carboplatin plus Pemetrexed strategy; LY: Life Year; QALY: Quality-Adjusted Life Year; ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio.

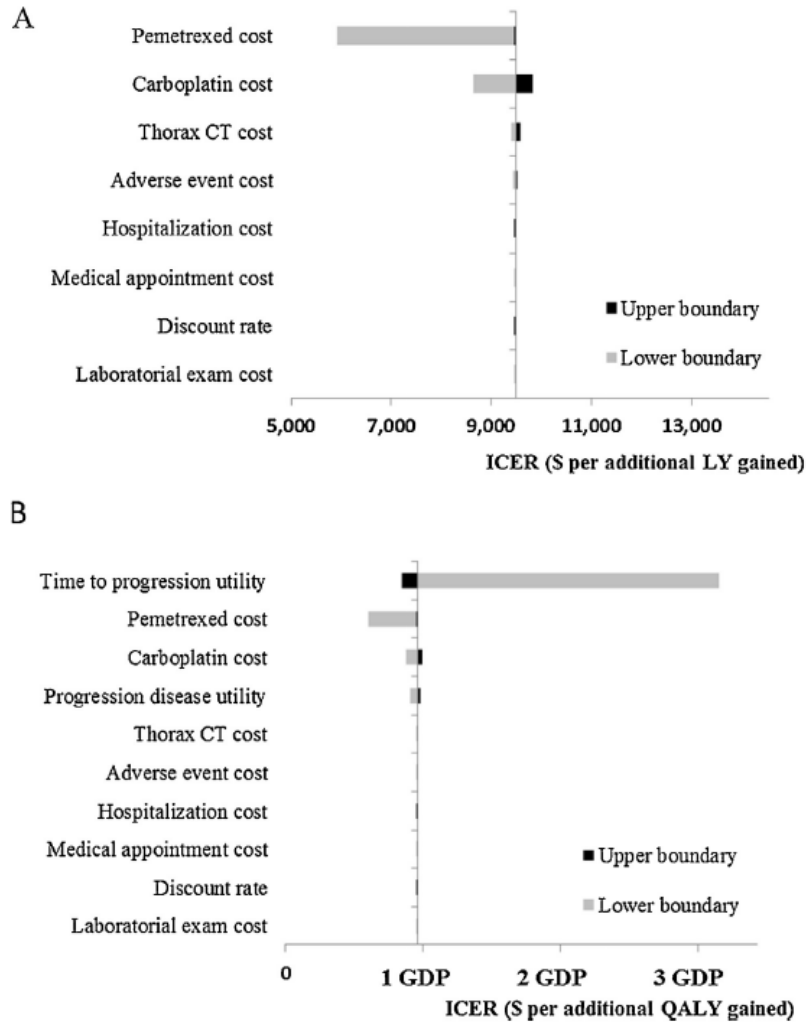


Fig. 2. Tornado Diagram showing the effects of each variable on estimated ICER and the upper (black bars) and lower (gray bars) boundaries. A. Influential on ICER cost per LY gained; B. Influential on ICER cost per QALY gained. CT: Computed tomography; GDP: Gross Domestic Product per capita; LY: Life Year; QALY: Quality-Adjusted Life Year; ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio. One GDP per capita is 14,551 USD.

patients required hospitalization due to adverse events, costs were recorded as the sum of procedures and inpatient care. The mean number of inpatient days recorded was eight days for the pemetrexed group and seven days for the combined treatment group. Follow-up costs (e.g., clinical and imaging exams) differed between arms because survival time was longer for patients in the combined therapy group. The estimated ICER for pemetrexed plus carboplatin compared with pemetrexed was US\$ 12,016.09 per LY gained and US\$ 15,732.05 per QALY gained.

3.1. Sensitivity analysis results

Drug costs had the greatest impact on the estimated ICER, especially pemetrexed costs (Fig. 2). In the scenario analysis, where the cost of pemetrexed varied between the reference countries (USA, Canada and UK), the ICER was linearly correlated with the cost, as shown in Fig. 3.

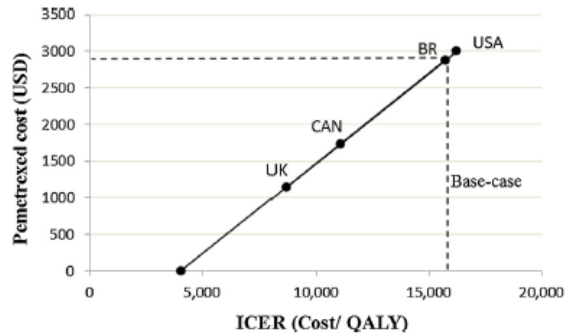
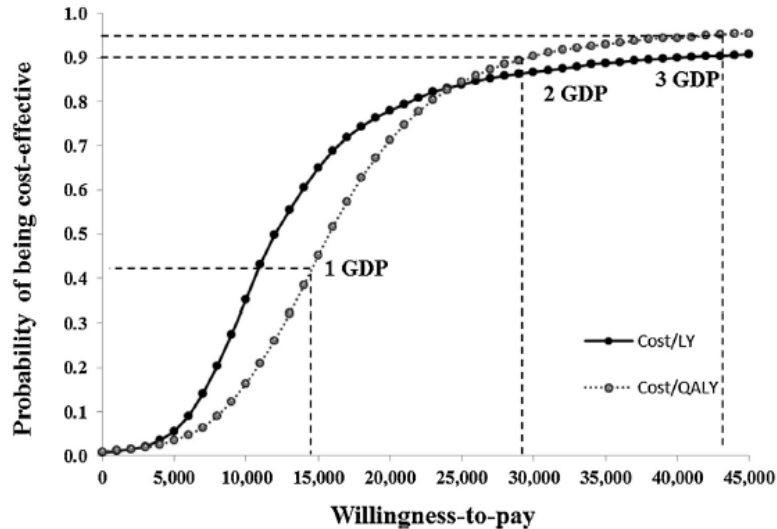


Fig. 3. One-way sensitive analysis of pemetrexed cost (500mg vial). Base-case stated an ICER of \$15,732.04 per quality-adjusted life year gained and pemetrexed cost equal to 2880 USD.



**Fig. 4.** The cost-effectiveness acceptability curves showing the chance of obtaining net benefits with the combined strategy compared to the single-agent strategy, at different willingness-to-pay thresholds in advanced lung cancer patients with PS2. GDP: Gross Domestic Product per capita; LY: Life Year; QALY: Quality-Adjusted Life Year. One GDP per capita is 14,551 USD.

However, when we analyzed the ICER for QALY, the TTP state utility was clearly the dominant variable in the model. This variable directly affects the effectiveness results, since TTP survival is the main effective difference between the arms. Fig. 2 presents a Tornado Diagram illustrating how each variable affected the ICER value. In a scenario where the TTP utility value would have been half the base-case value, the ICER would have doubled.

The bootstrapping method provided a comprehensive assessment of sampling uncertainty. The new mean ICER point estimate was US\$11,034.86/LY (CI<sub>95%</sub> 3,185.99–59,442) and US\$16,571.61/QALY (CI<sub>95%</sub> 2,320.77–45,824.87) after 10,000 interactions using the Monte Carlo simulation.

The CEAC shows the probability of cost-effectiveness of carboplatin plus pemetrexed over pemetrexed alone at various willingness-to-pay (WTP) thresholds (Fig. 4). Since the Brazilian government has not defined a value that determines whether a treatment is cost-effective (e.g., cost per QALY gained), we used the values established by the WHO, which is between one and three times the country's gross domestic product per capita (GDPpc). Using the value of the 2012 Brazilian GDPpc of US\$ 14,551 (one GDPpc), the doublet regimen exhibited a 42% probability of being cost-effective. But when the WTP threshold reaches two or three times the GDPpc value, the doublet regimen had a probability of 90%–95% of being cost-effective.

#### 4. Discussion

In the present study, we compared the cost-effectiveness of pemetrexed and carboplatin plus pemetrexed as the first line treatment for NSCLC patients with PS2. To the best of our knowledge, this is the first cost-effectiveness analysis in a dedicated NSCLC PS2 trial. Our data indicate that relative to pemetrexed alone, pemetrexed plus carboplatin is more likely to be cost-effective, considering a threshold of 3 GDPpc in the Brazilian context studied.

New drugs continuously become available to clinics, but only modest changes in the prognosis of advanced lung cancer patients have been achieved. Particularly in patients with poor performance

status, oncologists disagree on whether to treat patients with chemotherapy or supportive care. Recent guidelines have highlighted the benefits of treating the PS2 population, but not patients with PS3 status or higher [4,18]. Clinical trials that analyzed the PS2 subpopulation separately indicated the benefits of using single drugs or a combined cisplatin plus paclitaxel regimen. In contrast with our PS2 dedicated study, all these trials were designed to include advanced disease, and PS2 patients were tested only in subgroup analyses.

One advantage of our study is the prospective cost data, which was collected at least until progression. The model was based on our previous multicenter trial conducted in Brazil and the US, in which more than 90% of patients were Brazilian [8]. Therefore, this model was run from the Brazilian public health care payer's perspective and included direct costs for drug acquisition, management of adverse events, hospitalization and patient monitoring. Although the trial originally included other histology types, our economic model included only adenocarcinoma patients, as described in Section 2.

Chemotherapy administration costs were not considered because reimbursement for chemotherapy in Brazil includes professional hours, overhead and any supplies inherent to protocols based on fixed values. The two interventions have not yet been incorporated into reimbursement values, but if that should happen, the charges would be adjusted to the drug regimen costs.

The model revealed an additional health benefit of 0.16 LY gained and 0.12 in QALY gained at an incremental cost of US\$ 1,951.92 for the combined treatment. This marginal increment of health benefits is extremely relevant for this population, especially considering the improvement in TTP stage, which is the principal difference between the arms and provides a real clinical value to patients.

According to the World Health Organization, interventions are considered cost-effective if the cost per QALY gained is between 1 and 3 GDPpc [19]. Therefore, the combined treatment has high chances of being cost-effective. At a willingness-to-pay of 1 GDPpc (US\$ 14,551), the probability of combined regimen being

cost-effective was 42%, but for 2 GDPpc, the probability increased to 90%. The ICER point estimate was US\$15,732.05 per QALY gained, a value close to 1 GDPpc. The Monte Carlo simulation showed the ICER interval to be below 3 GDPpc (with 95% nonparametric confidence intervals), which is a robust result and confirms that the treatment is cost-effective.

The one-way sensitivity analyses highlighted the two most influential parameters that impact the ICER: time to progression utility and pemetrexed cost. When the quality of life decreased at the minimal point estimated in patients with the TTP state, the ICER was not cost-effective. However, the utility range considered a decrease in quality of life with the worst-case scenario (i.e., all adverse events happening together: disutilities of neutropenia, fatigue, nausea/vomiting, diarrhea and febrile neutropenia). In reality, the worst utility value has a low probability of occurring, but these results highlight that quality of life has a huge impact on health and that its improvement should be the target of new proposals. The main cost driver in our analysis was the cost of pemetrexed. Our study considered the reference price set by Eli Lilly before the Brazilian patent break from mid 2012. However, in our sensitivity analysis, we considered the new price implemented at the end of 2012, when pemetrexed cost was reduced in half and the ICER dropped 38%. The scenario analysis compared the Brazilian price of pemetrexed (base-case) with the price in the USA, Canada and the UK. Results suggest that our findings may be applicable to other health care systems. Of note, Canada and the UK have a lower pemetrexed price than Brazil, even without patent breaks. We speculate that the expiration of the patent in the US, Canada and UK would strengthen the case for the cost-effectiveness of pemetrexed plus carboplatin.

The model calculated chemotherapy costs per milligram consumed. However, in an analysis considering drug wastage, where costs are based on vial costs, chemotherapy costs increased by approximately 20% (where mean cost per mg was US\$ 15,080.80 and US\$ 16,960.02, becoming US\$ 18,769.75 and US\$ 20,088.72 for pemetrexed and the combined regimen, respectively). In fact, drug wastage is a reality in the pharmacy routine that depends on many factors, such as chemotherapy schedule and number of patients per day. If we considered drug wastage in our analysis, some routine assumptions could have been made, but these would only be assumptions. So, we kept the exact mg dosage in our drug calculation.

Our data have some limitations. First, we express our results in two primary health outcomes, LY and QALY gain. Since the trial did not measure utility value, we obtained utility values from Nafees et al. [11]. Brazil still does not have records of societal utility values or lung cancer states. Although our population behavior and health care characteristics are different from those of the UK, their study had appropriate utility values for the lung cancer stages used in our model. Also, it is important to generate QALY data from our population in order to compare these measurements across therapies and geographic areas. Also, reliance on a single trial to determine clinical effectiveness may be seen as a limitation of the economic model, but this was the first economic analysis conducted with a PS2 dedicated trial, which we believe represents an important contribution to the literature. Finally, performance status is a strong prognostic factor but comparable data were not available, even for different PS populations.

To the best of our knowledge, this is the first study to evaluate the cost-effectiveness of first-line chemotherapy in advanced

lung cancer patients with PS2. Our results suggest that the combination of pemetrexed plus carboplatin is superior to pemetrexed alone. These data contribute to previously published efficacy results that have already been considered in treatment guidelines. Lower drug costs would facilitate the adoption of this strategy by different health systems, particularly in developing countries.

#### Conflict of interest

None declared.

#### References

- [1] Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: A decade of progress. *Chest* 2002;122:1037–57.
- [2] Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M, Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996;32A:1135–41.
- [3] Gridelli C, Ardizzoni A, Le Chevalier T, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Ann Oncol* 2004;15:419–26.
- [4] National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2012. <http://www.nccn.org>
- [5] Brown T, Pilkington G, Bagust A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013;17(31):1–278.
- [6] Lilenbaum R, Herndon IIJ, List M, et al. Single-Agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *J Clin Oncol* 2005;23(1):190–6.
- [7] Morabito A, Gebbia V, Di Maio M, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine and cisplatin vs. gemcitabine alone in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: the CAPP-2 study. *Lung Cancer* 2013;81(1):77–83.
- [8] Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol* 2013;31:2849–53.
- [9] Azzoli CG, Baker Jr S, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:6251–66.
- [10] West H. Patients with advanced non-small-cell lung cancer and marginal performance status: walking the tight rope towards improved survival. *J Clin Oncol* 2013;31:2841–3.
- [11] Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non-small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:84.
- [12] Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia: Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Série A: Normas e Manuais Técnicos, 2009.
- [13] Brasil, Ministério da Saúde: SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/seg/inicio.jsp>
- [14] National Institute for Health and Care Excellence: Pemetrexed maintenance treatment following induction therapy with pemetrexed and cisplatin for non-squamous non-small-cell lung cancer. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta309>
- [15] Centers for Medicare and Medicaid Services: 2014 ASP Drug Pricing Files. <http://www.cms.gov/Medicare/Medicare-Fee-for-Service-Part-B-Drugs/McrPartBDrugAvgSalesPrice/2014ASPFiles.html>
- [16] Pan-Canadian Oncology Drug Review: Pemetrexed (Alimta) for Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-alimta-ns-nscl-fm-egr.pdf>
- [17] Brasil, Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão: Comprasnet – Portal de Compras do Governo Federal. <http://www.comprasgovernamentais.gov.br/>
- [18] Peters S, Adjei A, Gridelli C, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Supplement 7):56–64.
- [19] Sachs JD. Macroeconomics and health: Investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data 2001. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2001/924154550x.pdf>

