Padrões de tratamento, uso de recursos e custo do câncer de pulmão de não pequenas células avançado em instituições brasileiras privadas

Treatment patterns, resource use and cost-of-illness of advanced non-small lung cancer in Brazilian private institutions

Clarissa S. R. Baldotto¹, Guilherme S. Julian², Eldsamira Mascarenhas³, Mariana T. Laloni⁴, Carla R. A. S. de Azevedo⁵, Diego Kashiura², Eloisa S. Moreira², Ana Paula Oliveira⁶

DOI: 10.21115/JBES.v10.n2.p86-106

Palavras-chave:

câncer de pulmão de não pequenas células, quimioterapia, coleta de dados, sistema de saúde

Keywords:

non-small cell lung cancer, chemotherapy, data collection, healthcare system

RESUMO

Objetivo: No Brasil, dados clínicos e custos econômicos do câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) são escassos. Portanto, conduzimos este estudo para coletar dados de mundo real sobre padrões de tratamento e uso de recursos para CPNPC avançado (CPNPCa) em pacientes em instituições privadas brasileiras. **Métodos:** Coletamos dados de prontuários de seis instituições privadas no Brasil. Os pacientes elegíveis tinham diagnóstico de CPNPC avançado ou recorrente (estágios IIIB e IV) entre janeiro de 2011 e julho de 2014, e haviam recebido pelo menos duas linhas de quimioterapia. Dados foram resumidos usando estatísticas descritivas e os custos foram estimados pela abordagem *bottom-up*. **Resultados:** Dos 430 pacientes selecionados, 152 foram elegíveis para coleta de dados. A idade mediana dos pacientes foi de 62 anos e 55,9% eram do sexo masculino. Entre os pacientes, 57,2% e 31,6% receberam três e quatro linhas de tratamento, respectivamente. Dezesesseis e vinte regimes foram utilizados como tratamentos de primeira e segunda linha. Bevacizumabe + carboplatina + paclitaxel (n = 32; 21,1%) foi o mais frequente na primeira linha, enquanto docetaxel isolado (n = 36; 23,7%) foi o regime mais comum de segunda linha. Hospitalizações e visitas ao pronto-socorro foram registradas em 52% e 25% dos pacientes, respectivamente. O custo total da coorte foi de R\$ 47.692.195,1 (US\$ 14.803.425,4). **Conclusões:** Os padrões de tratamento para pacientes com CPNPCa em instituições privadas brasileiras são heterogêneos. O alto uso e custos de recursos observados entre os pacientes da CPNPCa têm um impacto econômico significativo para o sistema de saúde privado brasileiro.

ABSTRACT

Objective: In Brazil, data on clinical and economic burden of non-small cell lung cancer (NSCLC) are scarce. Therefore, we conducted this study to gather real-world data on treatment patterns and resource use for advanced NSCLC (aNSCLC) patients in Brazilian private institutions. **Methods:** We collected data from medical charts from six private institutions in Brazil. Eligible patients were diagnosed with advanced or recurrent NSCLC (stages IIIB and IV) between January 2011 and July 2014, and had received at least two lines of chemotherapy. Data were summarized using descriptive statistics and costs estimated by bottom-up approach. **Results:** Out of 430 charts screened, 152 were eligible for data collection. Patients' median age was 62 years, 55.9% were male. Among patients, 57.2%

Recebido em: 07/05/2018. Aprovado para publicação em: 23/06/2018

1. Instituto COI de Educação e Pesquisa, CA, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Evidências – Kantar Health, São Paulo, SP, Brasil.

3. Núcleo de Oncologia da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

4. Centro Paulista de Oncologia, São Paulo, SP, Brasil.

5. MultiHemo Oncologia e Hematologia, Recife, PE, Brasil.

6. Bristol-Myers Squibb, São Paulo, SP, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Evidências – Kantar Health, São Paulo, SP, Brasil.

Fontes externas de financiamento: Este estudo foi financiado pela Bristol-Myers Squibb.

Conflitos de interesse: Ana Paula Oliveira é funcionária da Bristol-Myers Squibb; Guilherme Silva Julian, Eloisa de Sá Moreira e Diego Kashiura são funcionários da Kantar Health. Os demais autores declaram não ter conflitos de interesse relevantes para a submissão do manuscrito. Este estudo foi patrocinado pela Bristol-Myers Squibb.

Autor correspondente: Ana Paula Casagrande D. Oliveira – Bristol-Myers Squibb, Rua Verbo Divino, 1711, Chácara Santo Antônio, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04719-002. Telefone: (+55 11) 3882-2209. E-mail: AnaPaula.Oliveira@bms.com

and 31.6% had received three and four treatment lines, respectively. Sixteen and twenty regimens were used as first and second-line treatments, respectively. Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel ($n = 32$; 21.1%) was the most frequent first-line regimens, while docetaxel ($n = 36$; 23.7%) the most common second-line regimen. Hospitalizations and ER visits were recorded from 52% and 25% of the patients, respectively. Total cohort costs were R\$ 47,692,195.1 (US\$ 14,803,425.4). **Conclusions:** Treatment patterns for patients with aNSCLC in Brazilian private institutions are heterogeneous. The observed high resource use and costs among aNSCLC patients have a significant economic impact to the Brazilian private healthcare system.

Introdução

O câncer de pulmão representa o mais incidente no mundo. Em 2012, aproximadamente 1.241.600 novos casos ocorreram entre homens e 583.100 entre mulheres, sendo considerado a principal causa de morte relacionada ao câncer nos mercados desenvolvidos e emergentes (Torre *et al.*, 2015). No Brasil, foram registrados 28.220 novos casos (17.330 homens e 10.890 mulheres) de câncer de pulmão em 2016, representando 5,9% e 3,6% de todos os novos casos de câncer, respectivamente (Ministério da Saúde, 2016). A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) para câncer de pulmão primário reconhece quatro tipos celulares histológicos principais (Brambilla *et al.*, 2001), e o câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) é o mais comum, representando 85% de todos os casos (Brambilla *et al.*, 2001; Sher *et al.*, 2008; Navada *et al.*, 2006).

Atualmente, o sistema público de saúde brasileiro cobre aproximadamente 75% da população, mas existem desigualdades entre os sistemas público e privado em relação aos cuidados primários, ambulatoriais, secundários e de emergência (Flores *et al.*, 2015; Garcia-Subirats *et al.*, 2014). Na oncologia, as desigualdades são notáveis, especialmente em visitas ao médico, atendimentos em pronto-socorro (PS) e hospitalizações, que são mais frequentes em pacientes atendidos no sistema privado de saúde (Flores *et al.*, 2015; Goozner, 2012).

Estudos de padrões de tratamento e evidências do mundo real são ferramentas essenciais no desenvolvimento de modelos econômicos e no processo de tomada de decisão. De fato, os estudos de dados do mundo real são os mais utilizados pelos órgãos de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) em todo o mundo (Stephens *et al.*, 2012). No Brasil, poucos estudos descreveram padrões de tratamento de CPNPC avançados (CPNPCa) com detalhes sobre o esquema de tratamento (Araujo *et al.*, 2014; Martins & Pereira, 1999; Younes *et al.*, 1992; de Castro *et al.*, 2017; Lopes *et al.*, 2015; Piedade *et al.*, 2014; Tanaka *et al.*, 2016). Além disso, dados sobre o uso de recursos e custos relacionados ao CPNPC são escassos, dificultando o desenvolvimento de estudos farmacoeconômicos locais. Dados publicados anteriormente sugerem que o tratamento com CPNPC pode representar um alto impacto econômico (Tanaka *et al.*, 2016), tanto no ambiente hospitalar quanto ambulatorial (Ferreira *et al.*, 2015). Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar

os padrões atuais de tratamento, uso de recursos e custos diretos do CPNPCa em seis instituições privadas no Brasil.

Métodos

O objetivo primário foi descrever os padrões de tratamento do CPNPCa em instituições privadas no Brasil, com foco no tratamento de segunda linha.

O estudo incluiu pacientes com idade igual ou superior a 18 anos com diagnóstico documentado de CPNPCa (estágio IIIB/IV ou doença recorrente) entre 1º de janeiro de 2011 e 31 de julho de 2014. Como o objetivo do estudo foi focado no tratamento de segunda linha, os pacientes deviam ter recebido pelo menos duas linhas de tratamento sistêmico para CPNPCa por pelo menos um ciclo. Foram excluídos os pacientes com dados não confiáveis ou excesso de dados incompletos; pacientes com qualquer outro tumor não adenocarcinoma ou doença maligna (com exceção do câncer de pele não melanoma) e pacientes participando de qualquer estudo clínico durante o período de coleta de dados.

A partir da data do diagnóstico do CPNPC, foi realizada uma revisão retrospectiva do prontuário médico até o dia 7 de março de 2017 que incluiu todo o período desde o diagnóstico do CPNPCa.

Tamanho da amostra

Por ser um estudo descritivo sem hipótese formal, o tamanho da amostra foi calculado com base na margem de erro [metade da largura dos intervalos de confiança de 95% (IC)] da proporção de pacientes que receberam diferentes opções de tratamento. Estimou-se a margem de erro em diferentes tamanhos de amostra e proporção de pacientes utilizando um determinado tratamento, e a amostra de 200 pacientes apresentou uma precisão adequada (margem de erro de 6,9%). Segundo a OMS, o objetivo de um estudo de uso de drogas deve ser estimar indicadores percentuais que resumem valores para a amostra com um IC 95% de mais ou menos 7,5% (OMS, 1993). Como houve dificuldade em recrutar pacientes, interrompeu-se a revisão do prontuário em 152 pacientes. Isso não comprometeu a análise, pois foi mantida a margem de erro de 6,7%, considerando a proporção de docetaxel utilizada na segunda linha (23,7%). Assim, o tamanho da amostra do estudo é clinicamente significativo considerando o objetivo primário.

Uso de recursos e custos

Os custos foram estimados com base nos dados coletados para avaliar o uso de recursos relacionados ao CPNPCa no Sistema de Saúde Privado do Brasil. Desse modo, todos os custos foram estimados sob a perspectiva do Sistema de Saúde Privado.

A estimativa dos custos médicos diretos foi baseada no método “*bottom-up*” com base em dados de prontuários individuais (Jo, 2014; Larg & Moss, 2011). Os preços dos medicamentos foram obtidos da lista publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), atualizada em maio de 2017, e o preço fábrica (ICMS 18%) foi utilizado (CMED, 2017). Os custos de material foram extraídos da *Revista Simpro* (Simpro, 2017). Os honorários médicos foram calculados com base na Classificação Brasileira Hierárquica de Procedimentos Médicos (CBHPM) (CBHPM, 2008).

Os custos de medicamentos, materiais e taxas foram incluídos nos grupos de quimioterapia e manutenção. Para radioterapia, cirurgia, exames, procedimentos de suporte, atendimento ambulatorial e atendimento de emergência, foram consideradas apenas as taxas médicas e de procedimentos para estimar os custos.

Se faltasse informação sobre a área da radioterapia, o menor custo unitário disponível para radioterapia era assumido. Os custos dos agentes de contraste utilizados para PET-Scan, tomografia e ressonância magnética também foram incluídos e seus custos foram derivados do Brasíndice (Brasíndice, 2017).

Custos de fisioterapia (CREFITO, 2017), e fonoaudiologia (Flores *et al.*, 2015) foram extraídos de tabelas específicas. Cuidados de enfermagem, farmacêutico clínico e sessões de massoterapia foram relatados, mas desconsiderados na análise de custos, pois esses serviços não eram pagos com base em honorários e seus custos não eram padronizados.

A internação de pacientes foi classificada de acordo com a unidade: enfermaria geral, apartamento, unidade de terapia intensiva (UTI) e unidade semi-intensiva (semi-UTI). Para cada grupo, materiais, consultas médicas e taxa de internação foram estimados. Os custos de material foram extraídos da *Revista Simpro* (Simpro, 2017) e do Sindicato dos Hospitais (SINDHOSPE) (SINDHOSPE, 2016), e os custos de visitas do médico foram calculados de acordo com a tabela CBHPM (CBHPM, 2008). Uma vez que não havia dados publicados em taxas de hospitalização, foram coletados por telefone com duas organizações de manutenção de saúde em 2017. Em caso de dados perdidos relativos a um estabelecimento de saúde, foi assumido um atendimento hospitalar; no tempo de internação, adotou-se o valor mediano do grupo (8 dias). Todos os custos foram convertidos para 2017 US\$ (US\$ 1,00 = R\$ 3,2217; taxa de câmbio do Banco Central do Brasil de 26 de maio a 25 de agosto de 2017 (BCB, 2017).

A medicação de suporte não foi incluída nas estimativas de custo devido à falta de informações sobre dosagem e

tempo de tratamento nos prontuários dos pacientes. Os custos dos eventos adversos (EA) não foram estimados devido à falta de informações sobre a fonte do evento (por exemplo, quimioterapia, radioterapia, doença etc.) e à impossibilidade de relacionar exames, procedimentos e cirurgias ao motivo pelo qual eles foram realizados. Assim, os custos associados ao EA não foram calculados.

Análise estatística

O conjunto completo de análises estatísticas foi realizado em todas as avaliações considerando todos os pacientes incluídos no estudo. Os pacientes considerados falhas de triagem foram agrupados de acordo com o motivo da exclusão.

Não houve hipótese formal no estudo. Os dados reportados como variáveis contínuas foram resumidos por média, desvio-padrão (DP), mediana, mínimo e máximo. A tabulação de contingência simples e cruzada descreveu variáveis categóricas, com frequências absolutas e percentuais com IC 95%. A frequência das terapias medicamentosas de acordo com o nome genérico e tipo/classe (por exemplo, quimioterapia e terapia-alvo) foi resumida e por linha de terapia. Além disso, os tratamentos mais frequentemente relatados em cada linha de terapia foram resumidos.

Para descrever a sobrevida global (SG) após o diagnóstico de CPNPC em relação às variáveis de interesse, foram realizadas curvas de Kaplan-Meier para cada variável estudada, para verificar se havia evidência de diferenças entre as curvas por meio do teste de *log-rank*. Pacientes com perda de seguimento, dados ausentes sobre o *status* de vida ou pacientes ainda vivos no último contato foram censurados nas análises de sobrevida. O modelo de risco proporcional de Cox foi utilizado para identificar possíveis fatores prognósticos independentes e relacionar o tempo de sobrevida com as variáveis de interesse. Pacientes com dados incompletos não foram incluídos nas análises.

Aspectos éticos

Os dados para este estudo observacional retrospectivo foram coletados por meio de revisão de prontuários e os dados pessoais dos pacientes não foram divulgados e tratados de acordo com todas as leis e regulamentos locais aplicáveis. O estudo foi aprovado por todos os comitês de ética institucional de cada instituição participante antes de qualquer procedimento de estudo (CAAE 56011216.2.1001.5533; Instituto de Educação, Pesquisa e Gestão em Saúde; Parecer nº 1.562.064)

Resultados

Estudo da população

Entre 430 pacientes selecionados, 152 (35,3%) preencheram todos os critérios de seleção. As principais razões para a exclusões foram pacientes que não receberam tratamento de

segunda linha para CPNPCa ou dados de prontuários incompletos/não confiáveis (Figura 1).

As características clínicas e demográficas iniciais dos pacientes incluídos no estudo são apresentadas na Tabela 1. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (55,9%), com idade média de 62,6 anos no momento do diagnóstico. Todos os pacientes eram de instituições privadas e a maioria era coberta pelo sistema privado de saúde, enquanto 14,5% dos pacientes tinham apenas despesas custeadas pelo próprio paciente. As características clínicas são apresentadas na Tabela 2. A maioria dos pacientes (79,6%) apresentava CPNPC não escamoso, e o estágio IV foi o estágio mais comum (87,5%) no diagnóstico primário de CPNPC; 13 pacientes (8,6%) recidivaram (Tabela 2). O peso médio dos pacientes entre as linhas de tratamento é apresentado na Tabela 3. Para o paciente em segunda linha, por exemplo, foi observado o peso médio de 68,8 kg.

Para o diagnóstico, a broncoscopia (20,4%) e a biópsia por agulha grossa (*core*) (19,1%) foram as estratégias de amostragem mais comuns e a imuno-histoquímica (52%) foi o método mais comum. Em testes de imagem no diagnóstico CPNPCa, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e PET/TC foram os mais utilizados. Em relação aos biomarcadores, 76,3% dos pacientes foram testados para a mutação do EGFR, 25% para translocação do ALK e 5,9% para a mutação KRAS. Entre os pacientes testados para biomarcadores, 35,3% eram positivos para EGFR, 15,8% positivos para ALK e 33,3% positivos para KRAS (Tabela 2). No teste EGFR, a maioria das amostras foi testada pela reação em cadeia da polimerase (PCR) (71,6%), seguida da técnica de sequenciamento de DNA (16,4%) e técnicas não informadas (12,1%).

Figura 1. Fluxograma de seleção de pacientes.

Tabela 1. Dados demográficos iniciais do paciente e características clínicas no momento do diagnóstico

Característica	Número de pacientes (N = 152)
Idade no diagnóstico de CPNPC (anos)	
Média (DP)*	62,6 (12,5)
Mediana (intervalo)	62 (25 - 91)
Gênero, n (%)	
Masculino, n (%)	85 (55,9)
Etnia, n (%)	
Asiática	4 (2,6)
Caucasiano	70 (46,1)
Negro	6 (3,9)
Outros	16 (10,5)
Desconhecido	56 (36,8)
História familiar de câncer de pulmão, n (%)	
Não	101 (66,4)
Sim	23 (15,1)
Desconhecido	28 (18,4)
Tabagismo, n (%)	
Não fumante	55 (36,2)
Fumante	25 (16,4)
Ex-fumante	66 (43,4)
Desconhecido	6 (3,9)
Consumo de álcool, n (%)	
Não consome	61 (40,1)
Consome socialmente	60 (39,5)
Etilista	7 (4,6)
Ex-etilista	2 (1,3)
Desconhecido	22 (14,5)
Comorbidades, n (%)	
Hipertensão	64 (42,1)
Diabetes (Tipo 1 ou 2)	26 (17,1)
Obesidade	10 (6,6)
Bronquite	6 (3,9)
Enfisema	9 (5,9)
Outros	88 (57,9)
Cobertura dos cuidados com a saúde, n (%)	
Plano de saúde privado	130 (85,5)
Custeado pelo paciente	22 (14,5)

* DP: desvio-padrão.

Terapia sistêmica

Entre todas as coortes, a taxa de pacientes que receberam tratamento de terceira, quarta, quinta, sexta, sétima e oitava linha foi de 57,2%, 31,6%, 10,5%, 7,9%, 3,3% e 0,7%, respectiva-

Tabela 2. Doença e características do tumor

Característica	Número de pacientes (N = 155)
Histologia, n (%)	
Carcinoma de células escamosas	26 (17,1)
Carcinoma de células não escamosas	121 (79,6)
Desconhecido	5 (3,3)
Localização do tumor no diagnóstico, n (%)	
Lobo superior, brônquio ou pulmão (C34.1)	52 (34,2)
Lobo médio, brônquio ou pulmão (C34.2)	12 (7,9)
Lobo inferior, brônquio ou pulmão (C34.3)	30 (19,7)
Locais sobrepostos de brônquio e pulmão (C34.8)	8 (5,3)
Partes não especificadas (C34)	50 (32,9)
Método de amostragem, n (%)	
Broncoscopia	31 (20,4)
Biópsia de agulha	29 (19,1)
Punção aspirativa por agulha fina (PAAF)	28 (18,4)
Cirurgia torácica por vídeo	13 (8,6)
Pleuroscopia	13 (8,6)
Biópsia de linfonodos	6 (3,9)
Mediastinoscopia	6 (3,9)
Toracocentese	3 (2,0)
Desconhecido	28 (18,4)
Método de diagnóstico, n (%)	
Microscopia (Hematoxylin-Eosin)	44 (28,9)
Imuno-histoquímica (IHQ)	79 (52)
Desconhecido	29 (19,1)
Exames de imagem no diagnóstico CPNPCa, n de exames (% total de exames)	
Tomografia	172 (34,1)
RM	81 (16,1)
PET-CT	80 (15,9)
Radiografia	26 (5,2)
Broncoscopia	20 (4,0)
Outros	125 (24,8)
Estágio tumoral no diagnóstico primário (AJCC 7ª edição), n (%)	
Estágio IA	1 (0,7)
Estágio IIA	1 (0,7)
Estágio IIB	1 (0,7)

Característica	Número de pacientes (N = 155)
Estágio tumoral no diagnóstico primário (AJCC 7ª edição), n (%) (cont.)	
Estágio IIIA	2 (1,3)
Estágio IIIB	13 (8,6)
Estágio IV	133 (87,5)
Desconhecido	1 (0,7)
Local da metástase, n (% de pacientes)	
Ossos	39 (39,4)
Pulmões	28 (28,3)
Pleura	24 (24,2)
Sistema nervoso central	14 (14,1)
Linfonodos	13 (13,1)
Fígado	11 (11,1)
Glândulas adrenais	11 (11,1)
Outros	11 (11,1)
ECOG performance status no início da primeira linha de tratamento, n (%)	
0	30 (19,7)
1	84 (55,3)
2	4 (2,6)
Desconhecido	34 (22,4)
Recorrência, n (%)	
Não	139 (91,4)
Sim	13 (8,6)
Terapias anteriores à recorrência*, n (%)	
Cirurgia	8 (61,5)
Radioterapia	3 (23,1)
Quimioterapia	6 (46,2)
Quimiorradioterapia	3 (23,1)
Derrame pleural no diagnóstico CPNPCa, n (%)	
Sim	55 (36,2)
Não	97 (63,8)
Pacientes testados para biomarcadores, n (%)*	
EGFR**	116 (76,3)
ALK**	38 (25)
KRAS***	9 (5,9)
EGFR-positivo, n (% de pacientes positivos)	41 (35,3)
ALK-positivo, n (% de pacientes positivos)	6 (15,8)
KRAS-positivo, n (% de pacientes positivos)	3 (33,3)

AJCC: American Joint Committee on Cancer; ALK: anaplastic lymphoma kinase gene; ECOG: Eastern Cooperative Study Group; EGFR: epidermal growth factor receptor gene; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog.

* Dupla contagem é possível.

** 3 pacientes necessitaram de reamostragem para testes de biomarcadores, dos quais 1 foi submetido a reamostragem por biópsia por agulha e 2, por métodos desconhecidos.

*** 1 paciente necessitou de reamostragem para o teste KRAS. O método de reamostragem utilizado era desconhecido.

Tabela 3. Peso médio dos pacientes durante as linhas de tratamento

Peso	Linha de tratamento			
	Primeira linha de tratamento (n = 146)	Segunda linha de tratamento (n = 142)	Terceira linha de tratamento (n = 82)	Quarta linha de tratamento (n = 46)
≤ 40 kg, n (%)	1 (0,7)	2 (1,4)	0 (0,0)	1 (2,2)
> 40 kg e ≤ 50 kg, n (%)	11 (7,5)	10 (7,0)	9 (11,0)	4 (8,7)
> 50 kg e ≤ 60 kg, n (%)	28 (19,2)	34 (23,9)	16 (19,5)	14 (30,4)
> 60 kg e ≤ 70 kg, n (%)	48 (32,9)	33 (23,2)	17 (20,7)	8 (17,4)
> 70 kg e ≤ 80 kg, n (%)	29 (19,9)	36 (25,4)	26 (31,7)	10 (21,7)
> 80 kg e ≤ 90 kg, n (%)	13 (8,9)	15 (10,6)	5 (6,1)	6 (13,0)
> 90 kg e ≤ 100 kg, n (%)	13 (8,9)	8 (5,6)	5 (6,1)	2 (4,3)
> 100 kg, n (%)	3 (2,1)	4 (2,8)	4 (4,9)	1 (2,2)
Peso médio, kg	69,5	68,8	69,6	67,7

mente. Além disso, 10 pacientes (6,6%) foram submetidos a cuidados paliativos exclusivos. A Figura 2 resume os esquemas administrados aos pacientes com CPNPCa em todas as linhas de tratamento e o número de pacientes que os receberam. Ao longo do período do estudo, 32 regimes foram relatados em adição aos regimes de ensaios clínicos.

Os regimes mais frequentemente relatados para tratamento de primeira linha foram bevacizumabe + carboplatina + paclitaxel (21,1%), seguidos por carboplatina + pemetrexede (20,4%) e cisplatina + pemetrexede (17,1%) (Anexo 1). Os principais critérios para seleção do regime foram "outros" (39,5%), seguidos da experiência clínica (17,8%). A progressão da doença (65,1%) e a finalização do tratamento de acordo com o protocolo inicial (21,7%) foram os motivos mais comuns para a descontinuação do tratamento em primeira linha. Em relação às taxas de resposta na primeira linha, 38,2% dos pacientes tiveram resposta parcial, 22,4%, resposta ao tratamento desconhecida, 20,4%, progressão da doença e 18,4%, doença estável. Um paciente (0,7%) apresentou resposta completa.

Na terapia de segunda linha, 20 regimes foram relatados, além dos utilizados em ensaios clínicos. O docetaxel foi a droga mais frequentemente relatada (23,7%), seguido pelo pemetrexede (16,4%) e pela combinação de carboplatina + pemetrexede (13,2%) (Anexo 1). A terapia com inibidores PD-1 foi utilizada em quatro dos seis locais de pesquisa e em 20 pacientes do estudo, dos quais 19 usaram nivolumabe. Entre as razões para a seleção terapêutica, o acesso expandido ao medicamento de ensaio clínico foi o mais comum (26,3%).

Na terapia de primeira linha, os principais critérios para seleção do regime foram classificados como "outros" (43,4%) e baseados na experiência clínica do médico (17,8%). Progressão da doença (63,2%) e morte (12,5%) foram os motivos mais comuns para a interrupção do tratamento. Na segunda linha, as taxas de resposta foram de 32,2%, 28,3%, 21,1% e 17,8% para resposta desconhecida ao tratamento, progressão da doença, resposta parcial e doença estável, respectivamente. Um paciente (0,7%) apresentou resposta completa.

Durante o tratamento de primeira linha, os pacientes receberam uma mediana de seis ciclos (intervalo 1-31) com tempo mediano de tratamento de 3,5 meses (intervalo 0-36); 44,7% dos pacientes passaram por terapia de manutenção. No tratamento de segunda linha, os pacientes receberam uma mediana de quatro ciclos (intervalo 1-35) com tempo médio de tratamento de 3,0 meses (intervalo 1-35); apenas 11,8% dos pacientes realizaram terapia de manutenção. A terapia de manutenção teve duração mediana de 4 ciclos (intervalo 1-32) e 2,1 meses (intervalo 1-28,3) na terapia de primeira linha, e 5 ciclos (intervalo 1-21) e 3,5 meses (intervalo 1-14,4) em segunda linha.

Figura 2. Regimes utilizados em todas as linhas de tratamento do estudo.

Radioterapia

Sessenta por cento dos pacientes (n = 91) receberam radioterapia. O principal sítio de radiação foi osso (33,1%; n = 52), seguido pelo sistema nervoso central (31,8%; n = 50), pulmão (21,7%; n = 34) e linfonodos (5,7%; n = 9). A dose diária mediana foi de 3 Gy (1,8-40) e a mediana da dose total foi de 30 Gy (2-100). Os motivos de administração foram para o controle da dor (31,2%; n = 49), quimiorradioterapia (14,6%; n = 23), hemostática (1,3%; n = 2) ou outra (52,9%; n = 83). O número de pacientes submetidos à radioterapia por linha de tratamento está descrito na Tabela 4.

Cirurgia

Cirurgias foram realizadas desde a primeira até a quinta linha. Na primeira e segunda linha de tratamentos, 29 (19,1%) e sete (4,6%) pacientes foram submetidos a qualquer cirurgia, respectivamente (Tabela 4). Na primeira linha e na segunda linha, a metástase cerebral foi o motivo mais frequente para a cirurgia, 21,1% e 25,0%, respectivamente. Nem todas as cirurgias estavam relacionadas ao tumor primário.

Análise de sobrevida

Um total de 63 pacientes foi incluído na análise de sobrevida, devido à falta de dados referentes aos demais pacientes. A mediana da SG do diagnóstico da CPNPCa foi de 26,0 meses (IC95%: 22,7-33,2), com probabilidade de sobrevida em 3 anos de 38,1% (IC95%: 30,4-47,8%). Na análise não ajustada de Kaplan-Meier, a mediana da SG de pacientes com CPNPCa não escamoso foi de 28,1 meses (24,2-38,5), enquanto a mediana da SG de pacientes com histologia escamosa foi de 19,2 meses (IC95% 12,8-30,6). O tempo médio de seguimento desses pacientes foi de 25,6 meses (min 3,5 – máx 72,5). Na análise do modelo de Cox, com correção de análise multivariada, a histologia e o gênero foram associados à sobrevida.

De acordo com as análises, o gênero feminino apresentou maior sobrevida em relação ao gênero masculino [razão de risco: 3,25 (IC95%: 1,51-6,98), p < 0,01]. Em relação à histologia, devido ao pequeno número de pacientes com histologia escamosa e dados disponíveis (n < 10), essa variável não foi considerada para a análise de sobrevida (Figura 3).

Eventos adversos

A ocorrência de EA variou de 66,7% nos pacientes em sétima linha para 86,2% no tratamento de primeira linha. A náusea foi o EA mais frequente associado a primeira (8,9%) e a segunda linha de tratamento (8,2%). No geral, 3,9% a 16,7% dos pacientes apresentaram dados desconhecidos sobre EA (Tabela 5).

A principal causa de EA foi a quimioterapia. Oitenta e oito por cento dos casos de fadiga (n = 146), 88% de náusea

Figura 3. Análise multivariada da sobrevida global e fatores prognósticos.

Tabela 4. Frequência de uso de recursos por linha de tratamento

Recurso	Linha de tratamento							
	1L (n = 152)	2L (n = 152)	3L (n = 86)	4L (n = 48)	5L (n = 25)	6L (n = 12)	7L (n = 5)	8L (n = 1)
Medicação concomitante	134 (88,2%)	133 (87,5%)	75 (87,2%)	30 (62,5%)	21 (84,0%)	11 (91,7%)	4 (80,0%)	1 (100%)
Procedimentos de apoio	36 (23,7%)	34 (22,4%)	19 (22,1%)	13 (27,1%)	7 (28,0%)	4 (33,3%)	-	-
Exames	147 (96,7%)	145 (95,4%)	81 (94,2%)	40 (83,3%)	20 (80,0%)	11 (91,7%)	4 (80,0%)	1 (100%)
Radioterapia	54 (35,5%)	33 (21,7%)	22 (25,6%)	4 (8,3%)	7 (28,0%)	2 (16,7%)	1 (20,0%)	-
Cirurgia	29 (19,1%)	7 (4,6%)	7 (8,1%)	1 (2,1%)	1 (4,0%)	-	-	-
Internação	37 (24,3%)	31 (20,4%)	21 (24,4%)	15 (31,3%)	6 (24,0%)	2 (16,7%)	-	-
Cuidado ambulatorial	144 (94,7%)	138 (90,8%)	81 (94,2%)	42 (87,5%)	24 (96,0%)	11 (91,7%)	5 (100%)	1 (100%)
Cuidado de emergência	12 (7,9%)	14 (9,2%)	5 (5,8%)	8 (16,7%)	1 (4,0%)	1 (8,3%)	1 (20,0%)	-

Tabela 5. Taxa de pacientes com relato de eventos adversos e os mais comumente relatados

Variável	Linha de tratamento (número de pacientes)						
	1L (n = 152)	2L (n = 152)	3L (n = 87)	4L (n = 48)	5L (n = 27)	6L (n = 12)	7L (n = 6)
Número de pacientes (%)							
Pacientes que tiveram pelo menos um evento adverso	131 (86,2%)	117 (77,0%)	74 (85,1%)	37 (77,1%)	19 (70,4%)	9 (75,0%)	4 (66,7%)
Desconhecido	6 (3,9%)	8 (5,3%)	5 (5,7%)	5 (10,4%)	2 (7,4%)	1 (8,3%)	1 (16,7%)
Número de eventos (%)*							
Náusea	80 (8,9%)	61 (8,2%)	16 (4,0)	10 (5,5%)	2 (1,5%)	1 (2,2%)	1 (6,3%)
Fadiga	62 (6,9%)	54 (7,2%)	22 (5,5%)	11 (6,0%)	10 (7,6%)	4 (8,7%)	2 (12,5%)
Dor	54 (6,0%)	60 (8,0%)	30 (7,4%)	6 (3,3%)	4 (3,1%)	2 (4,4%)	1 (6,3%)
Obstipação	51 (5,7%)	47 (6,3%)	18 (4,5%)	6 (3,3%)	3 (2,3%)	2 (4,4%)	0 (0%)
Astenia	31 (3,5%)	32 (4,3%)	22 (5,5%)	10 (5,5%)	2 (1,5%)	4 (8,7%)	0 (0%)
Falta de apetite	29 (3,2%)	13 (1,7%)	8 (2,0%)	6 (3,3%)	4 (3,1%)	1 (2,2%)	1 (6,3%)
Diarreia	28 (3,1%)	26 (3,5%)	16 (4,0%)	7 (3,9%)	6 (4,6%)	-	1 (6,3%)
Falta de ar	28 (3,1%)	20 (2,7%)	10 (2,5%)	7 (3,9%)	3 (2,3%)	3 (6,5%)	1 (6,3%)
Tosse	25 (2,8%)	14 (1,9%)	12 (3,0%)	2 (1,1%)	4 (3,1%)	2 (4,4%)	1 (6,3%)
Mucosite	19 (2,1%)	9 (1,2%)	8 (2,0%)	3 (1,7%)	1 (0,8%)	1 (2,2%)	1 (6,3%)
Anemia	16 (1,8%)	17 (2,3%)	8 (2,0%)	5 (2,8%)	5 (3,8%)	1 (2,2%)	1 (6,3%)
Neutropenia	18 (2,0%)	15 (2,0%)	11 (2,7%)	3 (1,7%)	2 (1,5%)	-	-
Neuropatia	12 (1,3%)	14 (1,9%)	6 (1,5%)	6 (3,3%)	-	-	-
Edema do membro inferior	4 (0,5%)	5 (0,7%)	1 (0,3%)	4 (2,2%)	-	-	-
Pneumonia	8 (0,9%)	5 (0,7%)	5 (1,2%)	2 (1,1%)	5 (3,8%)	-	-
Hemoptise	5 (0,6%)	3 (0,4%)	2 (0,5%)	2 (1,1%)	4 (3,1%)	3 (6,5%)	1 (6,3%)
Trombocitopenia	10 (1,1%)	7 (0,9%)	1 (0,3%)	-	4 (3,1%)	-	-
Infecção	11 (1,2%)	13 (1,7%)	7 (1,7%)	2 (1,1%)	3 (2,3%)	2 (4,4%)	-
Tontura	10 (1,1%)	4 (0,5%)	1 (0,3%)	1 (0,6%)	-	2 (4,4%)	-
Anedonia	-	1 (0,1%)	-	-	-	1 (2,2%)	-
Escara	-	-	-	-	-	-	1 (6,3%)
Febre	12 (1,3%)	7 (0,9%)	3 (0,7%)	1 (0,6%)	1 (0,8%)	-	1 (6,3%)
Perda de cabelo	-	-	-	-	-	-	1 (6,3%)
Mucosite	19 (2,1%)	9 (1,2%)	8 (2,0%)	3 (1,7%)	1 (0,8%)	1 (2,2%)	1 (6,3%)

* Porcentagem relacionada ao número total de eventos ocorridos em cada linha.

(n = 149), 86% de neutropenia (n = 42), 86% de falta de apetite (n = 53) e 81% de casos de mucosite (n = 29) foram relacionados ao tratamento. A dispneia foi o EA mais comumente associado à doença (69%), seguido por dor (52,2%) e mialgia (41,7%). A radioterapia foi relacionada a esofagite (n = 3; 6,0%), fadiga (n = 6; 3,6%), náusea (n = 6; 3,5%), vômitos (n = 1; 2,9%), mucosite (n = 1; 2,8%) e falta de apetite (n = 1; 1,6%). A cirurgia foi relacionada a dor (n = 2; 1,3%) e náusea (n = 1; 0,6%). Dezesete por cento das infecções (n = 6) não tiveram sua causa descrita como desconhecida.

Insuficiência renal, infecção e trombose foram os principais EA que causaram ou prolongaram a internação (Lopes *et al.*, 2015). EA de insuficiência renal, dor, diarreia ou dispneia le-

varam à incapacidade. Dezesete por cento dos casos de EA causaram eventos médicos de grau 3 ou 4; trombose (21,4%), mialgia (16,4%) e dor (11,1%) foram as mais associadas a esse desfecho. Setenta e cinco por cento dos eventos precisaram de intervenção médica (drogas ou procedimentos).

Uso de recursos e medicação concomitante

Um total de 114 procedimentos de suporte, 1.529 exames, 65 cirurgias e 382 consultas médicas foi realizado durante o período analisado. Exames, atendimento ambulatorial e medicações concomitantes foram os recursos de saúde mais utilizados (Tabela 4). A transfusão foi o procedimento de suporte

mais frequente, realizado em 13,8% dos pacientes, com mediana de 1 (1-3) evento por paciente; e o hemograma total foi o exame mais realizado (91,45%; mediana de 11 [1-81] eventos por paciente) (Tabela 6). Trinta e oito pacientes receberam atendimento de emergência pelo menos uma vez, com mediana de uma visita (1-3) por paciente. Cinquenta e dois por cento dos pacientes ($n = 79$) foram hospitalizados (Tabela 6).

De um total de 149 eventos de internação, 74 apresentaram informações sobre os serviços mais utilizados e duração da internação. Os serviços mais comumente utilizados entre os dados relatados foi a sala reservada (51%), seguida pela UTI (7%), semi-UTI (5%) e enfermaria (3%). O tempo mediano de permanência foi de 8 dias (1-58) (Tabela 6).

O uso de medicações concomitantes foi alto em todas as linhas de tratamento. Na primeira linha, 88,2% dos pacientes usaram pelo menos um medicamento, 87,5% na segunda linha, 86,2% na terceira linha, 62,5% na quarta linha e 77,8% na quinta linha. As drogas concomitantes mais frequentemente utilizadas foram corticosteroides sistêmicos em primeira (10,8%), segunda (11,7%), terceira (10%) e quarta linha (12,7%). Todos os detalhes sobre medicações concomitantes usadas em cada linha de tratamento são descritos no material suplementar (Anexo 2).

Custo do tratamento

O custo total do tratamento de CPNPCa foi de R\$ 47.692.195,1. O custo total por mês foi de R\$ 13.370.305,1. A quimioterapia foi o principal componente e correspondeu a 67% dos custos totais, seguidos de manutenção (19%), radioterapia (7%), exames (5%) e hospitalização (2%).

O custo mediano por paciente foi estimado em R\$ 78.518,3 (ou US\$ 24.371,7) por mês. Esse custo foi maior na primeira linha (R\$ 32.278,7), na sexta linha (R\$ 24.662,1) e no tratamento de segunda linha (R\$ 18.230,7) (Tabela 7). A quimioterapia foi o componente de custo mais alto em todas as linhas de tratamento, seguida pela manutenção na primeira, segunda, quarta e quinta linha, e radioterapia na terceira e na sétima linha (Figura 4). Todos os custos detalhados por linha de tratamento estão descritos no Anexo 3.

Discussão

Este artigo descreve os padrões de tratamento baseado em dados do mundo real, o uso de recursos e o custo do CPNPCa em instituições privadas no Brasil. Vários regimes quimioterápicos diferentes foram utilizados na prática clínica, incluindo tratamentos recentemente aprovados. Este estudo corrobora com estudos anteriormente publicados com objetivos semelhantes no Brasil e em outros países (de Castro *et al.*, 2017; Piedade *et al.*, 2014; Tanaka *et al.*, 2016; Davis *et al.*, 2015; Sacher *et al.*, 2015; Solem *et al.*, 2015a).

A população do estudo foi composta principalmente de homens com idade em torno de 62 anos, ex-fumantes ou fumantes atuais, com perfil semelhante ao dos Estados Unidos (Davis *et al.*, 2015), estudos europeus e globais (Solem *et al.*, 2015a; de Castro *et al.*, 2017). Além disso, a amostra é semelhante às publicadas em estudos anteriores, que incluíam pacientes de instituições públicas (Martins & Pereira, 1999; Barros *et al.*, 2006), privadas (Araujo *et al.*, 2014; Younes *et al.*, 1992) e de ambos os serviços de saúde (de Castro *et al.*, 2017). Em relação à histologia, os achados divergem da literatura publicada até 2005 no Brasil (Martins & Pereira, 1999; Barros *et al.*, 2006; Younes *et al.*, 2004) e estão alinhados com os estudos publicados mais recentemente (Araujo *et al.*, 2014; de Castro *et al.*, 2017; Lopes *et al.*, 2015), com a histologia não escamosa sendo a mais prevalente na literatura do país.

A maioria dos pacientes (76,3%) foi testada para biomarcadores, percentual maior do que o observado nos Estados Unidos (Pan *et al.*, 2013), Austrália, Alemanha e Itália, semelhante ao observado na Espanha, Coreia e inferior ao relatado em Taiwan (de Castro *et al.*, 2017). Essa taxa também é maior que as taxas relatadas por outros estudos brasileiros sobre CPNPCa (de Castro *et al.*, 2017; Lopes *et al.*, 2015). Essa diferença pode ser devida ao viés de seleção das instituições incluídas no estudo, já que todos são centros de oncologia de referência do sistema saúde privado do Brasil. Além disso, todos os testes de biomarcadores com dados descritos de financiamento/reembolso (44,5% dos pacientes testados) foram financiados pela indústria farmacêutica. Apenas em um caso foi identificado o pagamento pelo plano de saúde. As diferenças na taxa de pacientes testados podem ser mais significativas em instituições do sistema público de saúde, geralmente com financiamento escasso (Flores *et al.*, 2015; Silva *et al.*, 2017; Ades, 2017).

Entre os pacientes testados, 35,3% eram positivos para EGFR, dado similar ao percentual relatado em Bacchi *et al.*, que identificaram 30,4% de EGFR positivo entre todas as amostras testadas (Bacchi *et al.*, 2012). Por outro lado, a maioria dos estudos publicados sobre o *status* de mutação do EGFR reporta um percentual menor de pacientes positivos no Brasil, América Latina, Austrália, Estados Unidos e Europa (de Castro *et al.*, 2017; Pan *et al.*, 2013; de Marinis *et al.*, 2014; Gridelli *et al.*, 2014; Honma *et al.*, 2014; Carneiro *et al.*, 2014; de Melo *et al.*, 2015; Arrieta *et al.*, 2015), exceto Coreia do Sul e Taiwan (de Castro *et al.*, 2017). Em relação à mutação do KRAS, a taxa de pacientes positivos é maior em comparação com a literatura (Bacchi *et al.*, 2012; Carneiro *et al.*, 2014; de Melo *et al.*, 2015; Arrieta *et al.*, 2015), provavelmente devido ao número reduzido de pacientes testados neste estudo ($n = 9$). Em relação à translocação da ALK, 15,8% dos pacientes testados foram positivos, percentual mais alto em relação aos dados publicados na Europa e no Brasil (de Castro *et al.*, 2017; de

Tabela 6. Utilização de recursos durante o tratamento com CPNPCa

Recurso	Número de pacientes (%)	Mediana de eventos/paciente* (mínimo/máximo)
Procedimentos de suporte		
Stents	1 (0,7)	1 (1 - 1)
Paracentese	1 (0,7)	1 (1 - 1)
Suporte nutricional	20 (13,2)	1 (1 - 4)
Transfusão	21 (13,8)	1 (1 - 3)
Oxigenoterapia	11 (7,2)	1 (1 - 2)
Fisioterapia	12 (7,9)	1 (1 - 2)
Fonoaudiologia	1 (0,7)	1 (1 - 1)
Psicoterapia	17 (11,2)	1 (1 - 2)
Outros	30 (19,7)	1 (1 - 9)
Exames		
Biópsia por aspiração com agulha fina	1 (0,7)	1 (1 - 1)
Análise de expectoração	1 (0,7)	1 (1 - 1)
Broncoscopia	2 (1,3)	1,5 (1 - 2)
Cálcio	76 (50,0)	4 (1 - 35)
Colesterol total e frações	40 (26,3)	2 (1 - 13)
Creatinina	133 (87,5)	7 (1 - 42)
DHL	70 (46,1)	5 (1 - 35)
Fósforo	22 (14,5)	1,5 (1 - 28)
Glicemia	82 (54,0)	4 (1 - 35)
Contagem total de sangue	139 (91,5)	11 (1 - 81)
Outros	121 (79,6)	23 (1 - 334)
PET-CT	78 (51,3)	2,5 (1 - 15)
PET-Scan	11 (7,2)	1 (1 - 6)
Potássio	86 (56,5)	4 (1 - 35)
Radiografia	29 (19,1)	1 (1 - 13)
Ressonância magnética	86 (56,6)	3 (1 - 26)
Sódio	85 (55,9)	4 (1 - 35)
T4 e/ou TSH	55 (36,2)	2 (1 - 28)
TGP (ALT) e/ou TGO (AST)	103 (67,8)	4 (1 - 35)
Tomografia	133 (87,5)	6 (1 - 31)
Toracoscopia	1 (0,7)	2 (2 - 2)
Ultrassom	24 (15,8)	1,5 (1 - 6)
Ureia	111 (73,0)	6 (1 - 35)
Urina I	40 (26,3)	1,5 (1 - 8)
Cirurgia		
Lobectomia	1 (0,7)	1 (1 - 1)
Toracotomia	1 (0,7)	1 (1 - 1)
Ressecção do tumor primário	1 (0,7)	1 (1 - 1)
Metástase cerebral	11 (7,2)	1 (1 - 1)
Metástase hepática	1 (0,7)	1 (1 - 1)
Drenagem torácica	2 (1,3)	1 (1 - 1)
Toracocentese	3 (2,0)	1 (1 - 1)
Pleurodese	1 (0,7)	1 (1 - 1)
Pleurodese – Videotoracoscopia	5 (3,3)	1 (1 - 1)
Pleurocentese/toracocentese	7 (4,6)	1 (1 - 1)
Outros	32 (21,1)	1 (1 - 1)
Cuidado ambulatorial		
Cirurgião torácico	9 (5,9)	1 (1 - 4)
Outro especialista	46 (30,3)	2 (1 - 12)
Nutricionista	86 (56,6)	2 (1 - 33)
Oncologista clínico	142 (93,4)	17 (2 - 88)
Pneumologista	8 (5,3)	1 (1 - 3)
Radiologista	2 (1,3)	1 (1 - 1)
Radioterapeuta	43 (28,3)	2 (1 - 13)
Outros	46 (30,3)	2 (1 - 69)
Cuidado de emergência		
Visitas ao atendimento de emergência	38	1 (1 - 3)
Internação		
Total	74	8 (1 - 58)
Enfermaria	2	11 (10 - 12)
Apartamento	38	8 (2 - 58)
UTI	7	15 (2 - 54)
Semi-UTI	4	10 (8 - 40)
Outros	26	6,5 (1 - 30)

* Número mediano de eventos por paciente que usou o recurso.

** Número de pacientes que fizeram pelo menos uma consulta à emergência.

DHL: desidrogenase láctica; PET-CT: positron emission tomography-computed tomography; TSH: thyroid-stimulating hormone; TGP (ALT): alanina transaminase; TGO (AST): glutamic oxaloacetic transaminase; LOS: length of stay; UTI: Unidade de Tratamento Intensivo.

Tabela 7. Custo total do paciente com CPNPC avançado por mês de tratamento

Linha de tratamento	Custo por paciente/Mês (R\$)			Custo de coorte por mês (R\$)
	Mediana	Mínimo	Máximo	
1	R\$ 32.278,70	R\$ 324,10	R\$ 224.385,90	R\$ 6.014.919,60
2	R\$ 18.230,70	R\$ 44,30	R\$ 106.619,90	R\$ 3.438.245,60
3	R\$ 14.912,20	R\$ 79,30	R\$ 129.901,70	R\$ 2.020.352,90
4	R\$ 13.161,40	R\$ 148,20	R\$ 83.952,20	R\$ 850.475,40
5	R\$ 16.102,40	R\$ 1.000,40	R\$ 132.510,90	R\$ 645.771,90
6	R\$ 24.622,10	R\$ 13,90	R\$ 88.169,60	R\$ 351.313,00
7	R\$ 7.749,00	R\$ 4.981,00	R\$ 16.156,00	R\$ 45.746,20
8	R\$ 3.480,50	R\$ 3.480,50	R\$ 3.480,50	R\$ 3.480,50

Figura 4. Percentual de gastos por categoria de custo por linha de tratamento.

Melo *et al.*, 2015), mas menor que na Coreia do Sul e em Taiwan (de Castro *et al.*, 2017).
Os regimes baseados em platina foram a prática clínica mais comum como terapia de primeira linha (83,6%), conforme recomendado pelas diretrizes nacionais e internacionais (NCCN, 2017; de Sa *et al.*, 2016) e também foram o tratamento predominante nos estudos de dados do mundo real publicados na Ásia-Pacífico, América do Norte e Europa (de Castro *et al.*, 2017; Davis *et al.*, 2015; Sacher *et al.*, 2015; Solem *et al.*,

2015a; Davies *et al.*, 2017). No tratamento de segunda linha, a estratégia de agente único (52,0%) foi a mais comum, seguida pelos regimes contendo platina (23,7%) e inibidores da tirosina quinase (TKi) (19,1%), também de acordo com as recomendações das diretrizes (NCCN, 2017; de Sa *et al.*, 2016). As estratégias de agente único e TKi na segunda linha também corroboram dados de outros estudos de dados do mundo real na Europa (de Castro *et al.*, 2017; de Marinis *et al.*, 2014; Gridelli *et al.*, 2014; Bischoff *et al.*, 2010; Moro-Sibilot *et al.*, 2010;

Vergnenegre *et al.*, 2012; Carpentier *et al.*, 2015; Zietemann *et al.*, 2011; Zietemann *et al.*, 2010; Reinmuth *et al.*, 2013; Gridelli *et al.*, 2011), Canadá (Sacher *et al.*, 2015), Estados Unidos (Davis *et al.*, 2015; Pan *et al.*, 2013), Brasil (Younes *et al.*, 1992; de Castro *et al.*, 2017; Lopes *et al.*, 2015) e Ásia-Pacífico (de Castro *et al.*, 2017). Apenas no Japão, a estratégia de segunda linha predominante no cenário do mundo real é a terapia-alvo, seguida por um agente único (Asahina *et al.*, 2012).

Mais da metade dos pacientes da segunda linha passaram pela terceira linha de tratamento (56,6%). Os agentes únicos (48,8%) e TKi (25,6%) foram os mais utilizados nesta linha de tratamento, à semelhança do observado na Europa (de Marinis *et al.*, 2014; Gridelli *et al.*, 2014; Carpentier *et al.*, 2015; Zietemann *et al.*, 2011; Zietemann *et al.*, 2010; Reinmuth *et al.*, 2013; Gridelli *et al.*, 2011), Austrália, Taiwan, Coreia do Sul, Brasil (de Castro *et al.*, 2017), Estados Unidos (Davis *et al.*, 2015) e Japão (Asahina *et al.*, 2012).

A mediana da SG deste estudo foi maior do que a dos dados publicados anteriormente na Alemanha (Reinmuth *et al.*, 2013), Canadá (Sacher *et al.*, 2015), Estados Unidos (Davis *et al.*, 2015), Espanha (Corral *et al.*, 2015) e Brasil (Araujo *et al.*, 2014; Martins & Pereira, 1999; Younes *et al.*, 1992; Knust *et al.*, 2017). Um estudo publicado recentemente com o CPNPCa na Alemanha, Itália, Espanha, Austrália, Coreia do Sul, Taiwan e Brasil – em ambientes públicos e privados – teve mediana de SG do início da primeira linha variando de 9,3 meses no Brasil a 25,5 meses em Taiwan (de Castro *et al.*, 2017). As divergências entre os dados de SG no Brasil podem estar relacionadas ao ano de diagnóstico/tratamento do paciente (Martins & Pereira, 1999; Younes *et al.*, 2004), às diferenças entre a disponibilidade de tratamento (Araujo *et al.*, 2014; Knust *et al.*, 2017; Kaliks *et al.*, 2017) e ao alto número de pacientes com mutação de EGFR – um fator de bom prognóstico (Zhao *et al.*, 2017). Essas divergências também foram relatadas anteriormente em outros países (van der linden *et al.*, 2016). Além disso, os locais de pesquisa incluídos neste estudo são considerados locais de tratamento de excelência no país.

O manejo dos EAs representou grande parte do tratamento, associado ao aumento do uso de medicações concomitantes e procedimentos de suporte (Chouaid *et al.*, 2017). Além disso, consultas ambulatoriais, visitas ao pronto-socorro e hospitalizações também eram comuns. A radioterapia foi uma prática comum (60%) para o manejo do CPNPCa no Brasil e muitas vezes foi administrada como tratamento de controle da dor e como parte de um regime de quimiorradioterapia. Por outro lado, um estudo de dados do mundo real de uma instituição privada brasileira descobriu que cerca de 50% dos pacientes receberam radioterapia em algum ponto do tratamento com CPNPC (Araujo *et al.*, 2014), enquanto na Europa estudos descrevem 12% a 53,8% de pacientes sob radioterapia, dependendo da linha de tratamento (Solem *et al.*, 2015a; Migliorino *et al.*, 2017).

O uso de recursos para o diagnóstico foi semelhante ao descrito em outros estudos, com quase todos os pacientes sendo submetidos a exames de imagem no diagnóstico, dos quais a TC, a RM e a PET foram os métodos mais utilizados; broncoscopia foi a estratégia de amostragem mais comumente utilizada (Gildea *et al.*, 2017; Solem *et al.*, 2015b). Neste estudo, mais de 90% dos pacientes passaram por visitas de atendimento ambulatorial durante o tratamento com CPNPCa, uma porcentagem maior em comparação com estudos do mundo real da Europa (Migliorino *et al.*, 2017) e dos Estados Unidos (Gildea *et al.*, 2017). Além disso, 25% dos pacientes foram hospitalizados pelo menos uma vez durante o tratamento com CPNPC, uma taxa maior em comparação com dados da Europa, Estados Unidos e Brasil, com taxas de 0-15,7%, 1-2% e 13,5%, respectivamente (Ferreira *et al.*, 2015; Migliorino *et al.*, 2017; Gildea *et al.*, 2017), também com mediana do tempo de permanência dentro do intervalo daqueles relatados para os estudos na Europa (6-18 dias ou 9,3-12,8 dias), e no Brasil (9,6 dias) (Ferreira *et al.*, 2015; Migliorino *et al.*, 2017; Solem *et al.*, 2015b).

Os custos referentes ao tratamento com CPNPCa foram de R\$ 78.518,3 (ou US\$ 24.371,7) por paciente/mês, com a maioria dos custos relacionados à quimioterapia, conforme publicado anteriormente em outros estudos (Honma *et al.*, 2014; Corral *et al.*, 2015; Knust *et al.*, 2017; Migliorino *et al.*, 2017; Solem *et al.*, 2015b). O custo total do paciente por mês neste estudo foi maior do que os relatados na Europa, Estados Unidos, Holanda, Espanha e outros estudos brasileiros (Tanaka *et al.*, 2016; Corral *et al.*, 2015; van der linden *et al.*, 2016; Solem *et al.*, 2015b; McGuire *et al.*, 2015). Algumas diferenças de custo podem ser devidas a diferenças inerentes à metodologia escolhida (Nunes *et al.*, 2017) e a suposições e condução dos estudos (Ó Céilleachair *et al.*, 2013). Especificamente no Brasil, os estudos são do sistema público de saúde (Knust *et al.*, 2017) ou têm informações limitadas sobre o atendimento ao paciente, além do tratamento (Tanaka *et al.*, 2016; Ferreira *et al.*, 2015).

Este estudo tem algumas limitações. Uma limitação importante dos estudos retrospectivos é que os dados geralmente são incompletos e, nesse caso, podem afetar diretamente a análise de custos. Além disso, os padrões de tratamento representam apenas as práticas dos médicos que concordaram em participar do estudo e podem variar entre os médicos que não participaram. Este estudo também tem a limitação de um viés de seleção em relação aos pacientes que foram submetidos a pelo menos duas linhas de tratamento. Na análise de custos, as despesas foram padronizadas para custos do ano de 2017.

Os custos foram estimados de acordo com os preços publicados, os quais estão sujeitos a incertezas e variações. Além disso, este estudo representa apenas instituições privadas selecionadas. Custos de hospitalização divergiram en-

tre diferentes instituições, o que pode ser devido à ausência de publicações que estimam esses valores. Por esse motivo, consideramos a abordagem de microcusteio, na qual dados incompletos em radioterapia e hospitalizações foram tratados, conforme descrito na seção de metodologia.

Os dados deste estudo indicam que existem variações no tratamento da CPNPCa no Brasil, com a utilização de novas tecnologias nos locais selecionados. Essas variações podem ter sido impactadas pelo número diferente de pacientes incluídos por local (devido à inclusão competitiva) e pelo número de diferentes regiões do país incluídas neste estudo, uma vez que a cobertura pelo sistema de saúde privado varia (ANS, 2017). A sobrevida de CPNPC foi maior que a esperada quando comparada a de outros estudos. A interpretação ou extrapolações baseadas nos resultados de SG devem ser realizadas com cuidado, devido à amostra reduzida. Muitos pacientes foram excluídos por ausência de dados, o que poderia influenciar o resultado final.

EA e uso de recursos representaram um custo significativo durante todas as linhas de tratamento, e o custo do manejo de CPNPCa foi significativamente alto. Esses resultados sugerem que a elaboração de estratégias de políticas de saúde será crucial para otimizar o tratamento de CPNPC no Brasil.

Agradecimentos

Algumas descobertas deste artigo foram apresentadas no 20º Congresso Europeu ISPOR de 2017. Este estudo foi financiado pela Bristol-Myers Squibb. Os autores agradecem o apoio de Ana Paula Caixeta, Eimy Minowa, Luiz Fernando Andrade Feijó, Renata Eiras Martins, Estela Federal e Mayara Piani e de todos os funcionários dos locais envolvidos no estudo. Os autores agradecem a Evanius Garcia Wiermann e Celio Kussomoto pela coleta de dados, a Medscale pelo apoio ao sistema eletrônico de CRF e gestão de dados e a Evidências-Kantar Health pelo levantamento dos dados, apoio estatístico e desenvolvimento de estudos.

Referências bibliográficas

Ades F. Access to oncology drugs in Brazil: juggling innovation and sustainability in developing countries. *Med Access @ Point Care*. 2017;1(1):e10-5.

Agência Nacional de Saúde (ANS). Dados Gerais do Setor de Planos de Saúde no Brasil. 2017 [cited 2017 07/11/2017]. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>.

Araujo LH, Baldotto CS, Zukin M, Vieira FM, Victorino AP, Rocha VR, 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.

Arrieta O, Cardona AF, Martin C, Mas-Lopez L, Corrales-Rodriguez L, Bramuglia G, et al. Updated Frequency of EGFR and KRAS Mutations in NonSmall-Cell Lung Cancer in Latin America: The Latin-American Consortium for the Investigation of Lung Cancer (CLICaP). *J Thorac Oncol*. 2015;10(5):838-43.

Asahina H, Sekine I, Horinouchi H, Nokihara H, Yamamoto N, Kubota K, et al. Retrospective analysis of third-line and fourth-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2012;13(1):39-43.

Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. In: Brasileira AM, editor. Brasil; 2008.

Bacchi CE, Ciol H, Queiroga EM, Benine LC, Silva LH, Ojopi EB. Epidermal growth factor receptor and KRAS mutations in Brazilian lung cancer patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(5):419-24.

Barros JA, Valladares G, Faria AR, Fugita EM, Ruiz AP, Vianna AG, et al. Early diagnosis of lung cancer: the great challenge. Epidemiological variables, clinical variables, staging and treatment. *J Bras Pneumol*. 2006;32(3):221-7.

Bischoff HG, van den Borne B, Pimentel FL, Arellano J, Langer F, Leschinger MI, et al. Observation of the treatment and outcomes of patients receiving chemotherapy for advanced NSCLC in Europe (ACTION study). *Curr Med Res Opin*. 2010;26(6):1461-70.

Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J*. 2001;18(6):1059-68.

Brasil BCd. Taxa de câmbio. 2017. Disponível em: <http://www4.bcb.gov.br/pec/taxas/port/ptaxnpesq.asp?id=txcotacao>.

Brasíndice. Tabela Brasília. In: Brasília, editor. Número 870. Disponível em: <http://www.brasindice.com.br/2017>.

Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Lista de Preços de Medicamentos. 2017 05/2017.

Carneiro JG, Couto PG, Bastos-Rodrigues L, Bicalho MA, Vidigal PV, Vilhena A, et al. Spectrum of somatic EGFR, KRAS, BRAF, PTEN mutations and TTF-1 expression in Brazilian lung cancer patients. *Genet Res (Camb)*. 2014;96:e002.

Carpentier O, Selvaggi L, Jegu J, Purohit A, Prim N, Velten M, et al. Modern Treatments in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Temporal Trends and Effect on Survival. A French Population-Based Study. *Clin Lung Cancer*. 2015;16(6):496-506.

Chouaid C, Loirat D, Clay E, Millier A, Godard C, Fannan A, et al. Cost analysis of adverse events associated with non-small cell lung cancer management in France. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2017;9:443-9.

Conselho Regional de Fisioterapia e Terapia Ocupacional da 10ª Região. Referencial Nacional de Procedimentos Fisioterapêuticos - Valores Atualizados para 2017. In: Região CRdFeTOd, editor. 2017.

Corral J, Espinas JA, Cots F, Pareja L, Sola J, Font R, et al. Estimation of lung cancer diagnosis and treatment costs based on a patient-level analysis in Catalonia (Spain). *BMC Health Serv Res*. 2015 Feb 21;15:70.

Davies J, Patel M, Gridelli C, de Marinis F, Waterkamp D, McCusker ME. Real-world treatment patterns for patients receiving second-line and third-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: A systematic review of recently published studies. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175679.

Davis KL, Goyal RK, Able SL, Brown J, Li L, Kaye JA. Real-world treatment patterns and costs in a US Medicare population with metastatic squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2015;87(2):176-85.

de Castro J, Tagliaferri P, de Lima VCC, Ng S, Thomas M, Arunachalam A, et al. Systemic therapy treatment patterns in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PivOTAL study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017 Nov;26(6).

- de Marinis F, Ardizzoni A, Fontanini G, Grossi F, Cappuzzo F, Novello S, et al. Management of Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer after second-line treatment: results of the longitudinal phase of the LIFE observational study. *Clin Lung Cancer*. 2014 Set;15(5):338-45 e1.
- de Melo AC, Karen de Sa V, Sternberg C, Olivieri ER, Werneck da Cunha I, Fabro AT, et al. Mutational Profile and New IASLC/ATS/ERS Classification Provide Additional Prognostic Information about Lung Adenocarcinoma: A Study of 125 Patients from Brazil. *Oncology*. 2015;89(3):175-86.
- de Sa VK, Coelho JC, Capelozzi VL, de Azevedo SJ. Lung cancer in Brazil: epidemiology and treatment challenges. *Lung Cancer (Auckl)*. 2016;7:141-8.
- Ferreira CN, Santana CF, Paloni Ed, Campi Fd, Rufino CS. Lung Cancer Economic Burden From a Private Healthcare System Perspective In Brazil. *Value in Health*. 2015;18(3):A195.
- Flores NM, Minowa E, Lee LK, Vietri J, Pomerantz D. Access Inequalities between Private and Public Insurance Among Cancer Patients: Results of a National Survey in Brazil. *Value Health*. 2015 Nov;18(7):A824.
- Garcia-Subirats I, Vargas I, Mogollón-Pérez AS, De Paepe P, da Silva MRF, Unger JP, et al. Inequities in access to health care in different health systems: a study in municipalities of central Colombia and north-eastern Brazil. *Int J Equity Health*. 2014;13(1):10.
- Gildea TR, DaCosta Byfield S, Hogarth DK, Wilson DS, Quinn CC. A retrospective analysis of delays in the diagnosis of lung cancer and associated costs. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2017;9:261-9.
- Goozner M. A tale of two countries: lung cancer care in Brazil and China. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Nov 07;104(21):1621-3.
- Gridelli C, Ardizzoni A, Barni S, Crino L, Caprioli A, Piazza E, et al. Medical treatment choices for patients affected by advanced NSCLC in routine clinical practice: results from the Italian observational "SUN" (Survey on the Lung cancer management) study. *Lung Cancer*. 2011 Dez;74(3):462-8.
- Gridelli C, de Marinis F, Ardizzoni A, Novello S, Fontanini G, Cappuzzo F, et al. Advanced non-small cell lung cancer management in patients progressing after first-line treatment: results of the cross-sectional phase of the Italian LIFE observational study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Out;140(10):1783-93.
- Honma HN, Perroud MW Jr, Leme MS, Barbeiro AS, Saad BA, Morcillo AM, et al. EGFR activating mutations and their association with response to platinum-doublet chemotherapy in Brazilian non-small cell lung cancer patients. *Target Oncol*. 2014 Dez;9(4):389-94.
- Jo C. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clin Mol Hepatol*. 2014 Dez;20(4):327-37.
- Kaliks R, Matos T, Silva V, Barros L. Diferenças no tratamento sistêmico do câncer no Brasil: meu SUS é diferente do teu SUS. *Braz J Oncol*. 2017;13(44):1-11.
- Knust RE, Portela MC, Pereira CCA, Fortes GB. Estimated costs of advanced lung cancer care in a public reference hospital. *Rev Saude Publica*. 2017 Ago 17;51:53.
- Larg A, Moss JR. Cost-of-illness studies: a guide to critical evaluation. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(8):653-71.
- Lopes G, Piedade A, Goes L, Alves M, Balu S. Diagnoses And Treatment Patterns For Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc) Within The Private Health System In Brazil. *Value Health*. 2015;18(7):A825.
- Martins SJ, Pereira JR. Clinical factors and prognosis in non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol*. 1999;22(5):453-7.
- McGuire A, Martin M, Lenz C, Sollano JA. Treatment cost of non-small cell lung cancer in three European countries: comparisons across France, Germany, and England using administrative databases. *J Med Econ*. 2015;18(7):525-32.
- Migliorino MR, Santo A, Romano G, Cortinovis D, Galetta D, Alabiso O, et al. Economic burden of patients affected by non-small cell lung cancer (NSCLC): the LIFE study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(5):783-91.
- Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Incidência de Câncer no Brasil - Estimativa 2016. In: Saúde Md, editor. Ministério da Saúde; 2016.
- Moro-Sibilot D, Vergnenegre A, Smit EF, Toy E, Parente B, Schmitz S, et al. Second-line therapy for NSCLC in clinical practice: baseline results of the European SELECTION observational study. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(11):2661-72.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer. National Comprehensive Cancer Network; 2017.
- Navada S, Lai P, Schwartz AG, Kalemkerian GP. Temporal trends in small cell lung cancer: Analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End-Results (SEER) database. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(18 suppl.):7082.
- Nunes SEA, Minamisava R, Vieira M, Itria A, Pessoa VPJ, Andrade A, et al. Hospitalization costs of severe bacterial pneumonia in children: comparative analysis considering different costing methods. *Einstein (São Paulo)*. 2017;15(2):212-9.
- Ó Céilleachair AJ, Hanly P, Skally M, O'Neill C, Fitzpatrick P, Kapur K, et al. Cost comparisons and methodological heterogeneity in cost-of-illness studies: the example of colorectal cancer. *Med Care*. 2013;51(4):339-50.
- Organização Mundial da Saúde (OMS) – 1993. International Network for Rational Use of Drugs, Organization WH. How to Investigate Drug Use in Health Facilities: Selected Drug Use Indicators. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2289e/>.
- Pan IW, Mallick R, Dhanda R, Nadler E. Treatment patterns and outcomes in patients with non-squamous advanced non-small cell lung cancer receiving second-line treatment in a community-based oncology network. *Lung Cancer*. 2013;82(3):469-76.
- Piedade A, Goes L, Castro AP, Alves AF, Minowa E. The Burden of Non-Small Cells Lung Cancer (NSCLC) in First Line (1L) Treatment: Patterns of Care and Cost of Illness. *Value Health*. 2014;17(7):A626-7.
- Reinmuth N, Payer N, Muley T, Hoffmann H, Herth FJ, Villalobos M, et al. Treatment and outcome of patients with metastatic NSCLC: a retrospective institution analysis of 493 patients. *Respir Res*. 2013 Dez 18;14:139.
- Sacher AG, Le LW, Lau A, Earle CC, Leigh NB. Real-world chemotherapy treatment patterns in metastatic non-small cell lung cancer: Are patients undertreated? *Cancer*. 2015 Ago 01;121(15):2562-9.
- Sher T, Dy GK, Adjei AA. Small Cell Lung Cancer. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(3):355-67.
- Silva GAE, Souza-Junior PRB, Damacena GN, Szwarcwald CL. Early detection of breast cancer in Brazil: data from the National Health Survey, 2013. *Rev Saude Publica*. 2017;51(suppl 1):14s.
- Simpro. Revista Simpro Hospitalar. Junho/Julho 2017, Ano 19, nº 110. 2017.
- Sindicato dos Hospitais CeLdEdSP. SINDHOSPE Referencial de Preços. In: Sindicato dos Hospitais CeLdEdSP, editor. 2016.
- Solem C, Penrod J, Lees M, Daumont MM, Macahilig C, Baeten S, et al. 3115 Real-world treatment patterns among patients with advanced non-small cell lung cancer in Europe: Evidence from a retrospective chart review in France, Germany, Italy and Spain. *Eur J Cancer*. 2015a;51(suppl. 3):S641.
- Solem CT, Penrod JR, Lees M, Manley Daumont M, Macahilig CP, Baeten S, et al. Resource Utilization Among Advanced Squamous and non-Squamous non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Second-Line Treatment in France, Germany, Italy, and Spain: Results of A Retrospective Medical Chart Review. *Value Health*. 2015b;18(7):A450.

- Stephens J, Handke B, Doshi J. International survey of methods used in health technology assessment (HTA): does practice meet the principles proposed for good research? *Comparative Effectiveness Research*. 2012;2:29-44.
- Tanaka S, Chadid T, Bernardino G. Costs and treatment patterns in patients with advanced non-small cell lung cancer in the private health system. *JBES*. 2016;2(8):149-54.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. *Global Cancer Statistics*, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108.
- van der Linden N, Bongers ML, Coupe VM, Smit EF, Groen HJ, Welling A, et al. Costs of non-small cell lung cancer in the Netherlands. *Lung Cancer*. 2016;91:79-88.
- Vergnenegre A, Smit EF, Toy E, Parente B, Schmitz S, Kraaij K, et al. Second-line therapy for non-small cell lung cancer in clinical practice: final results and treatment pathways from the SELECTION observational study. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(8):1253-62.
- Younes RN, Deutsch F, Badra C, Gross J, Haddad F, Deheinzelin D. Nonsmall cell lung cancer: evaluation of 737 consecutive patients in a single institution. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo*. 2004;59(3):119-27.
- Younes RN, Pereira JR, Fares AL, Gross JL. Chemotherapy beyond first-line in stage IV metastatic non-small cell lung cancer. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2011;57(6):686-91.
- Zhao D, Chen X, Qin N, Su D, Zhou L, Zhang Q, et al. The prognostic role of EGFR-TKIs for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Scientific Reports*. 2017 01/12/online;7:40374.
- Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2010;68(2):273-7.
- Zietemann V, Duell T. Prevalence and effectiveness of first-, second-, and third-line systemic therapy in a cohort of unselected patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2011;73(1):70-7.

Anexo 1. Descrição dos esquemas utilizados no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células e custo total por paciente/mês, de acordo com a linha de tratamento

Regime de quimioterapia	Primeira linha (n = 152)		Segunda linha (n = 152)		Terceira linha (n = 86)	
	Frequência n (%)	Mediana dos custos (min-max) (R\$)	Frequência n (%)	Mediana dos custos (min-max)	Frequência n (%)	Mediana dos custos (min-max)
Afatinibe	-		4 (2,6)	5.553,49 (4.026-20.307,61)	2 (2,3)	5.196,38 (4.823,73-5.569,03)
Afatinibe + Cetuximabe	-		-		0	
Bevacizumabe + Carboplatina + Pemetrexede	4 (2,6)	78.357,54 (48.476,97-81.102,98)	1 (0,7)	32.885,91	0	
Bevacizumabe + Carboplatina + Paclitaxel	32 (21,1)	62.288,57 (11.409,44-224.385,88)	7 (4,6)	43.863,6 (19.132,96-74.361,47)	0	
Bevacizumabe + Cisplatina + Pemetrexede	1 (0,7)	172.127,64	-		-	
Carboplatina + Docetaxel	-		-		-	
Carboplatina + Gencitabina	4 (2,6)	6.432,03 (4.229,71-19.913,90)	3 (2)	5.142,9 (3.714,96-60.243,73)	-	
Carboplatina + Paclitaxel	19 (12,5)	15.720,28 (1.035,3-88.486,49)	4 (2,6)	16.664,54 (11.547,81-51.972,11)	2 (2,3)	9.237,86 (8.362,09-10.113,63)
Carboplatina + Pemetrexede	31 (20,4)	40.401,15 (9.382,94-105.156,84)	20 (13,2)	38.930,59 (11.993,2-99.514,97)	8 (9,3)	31.786,46 (79,33-47.058,93)
Carboplatina + Vinorelbina	-		1 (0,7)	5.560,56	-	
Cisplatina	1 (0,7)	13.349,06	2 (1,3)	24.841,62 (15.752,81-33.930,42)	-	
Cisplatina + Etoposide	4 (2,6)	15.229,39 (2.629,12-27.609,03)	-		-	
Cisplatina + Gencitabina	4 (2,6)	17.130,82 (6.560,26-195.555,9)	-		1 (1,2)	6.639,55

Cisplatina + Paclitaxel	1 (0,7)	8.212,13	-		1 (1,2)	15.717,49
Cisplatina + Pemetrexede	26 (17,1)	37.535,24 (722,6-99.064,23)	3 (2)	26.446,19 (23.608,94-29.349,33)	1 (1,2)	25.651,77
Citarabina + Metotrexato	-		1 (0,7)	12.018,34	-	
Ensaio clínico	-		1 (0,7)	1.156,55	2 (2,3)	3.345,71 (2.351,5-4.339,91)
Crizotinibe	-		3 (2)	16.756,29 (16.237,08-28.689)	3 (3,5)	44.500,98 (7.877,18-72.106,2)
Docetaxel	-		36 (23,7)	17.244,52 (337,5-62.358,09)	18 (20,9)	17.504,5 (2.329,97-94.662,02)
Docetaxel + Everolimo	-		-		1 (1,2)	18.372,53
Erlotinibe + Carboplatina + Pemetrexede	-		1 (0,7)	26.236,6	-	
Erlotinibe	17 (11,2)	8.081,36 (324,12-14.508,17)	16 (10,5)	6.981,48 (44,29-27.511,39)	14 (16,3)	8.511,71 (2.243,56-7.7424,39)
Gefitinibe	2 (1,3)	8.666,57 (4.519-12.814,14)	5 (3,3)	4.680,61 (4.261,08-6.554)	3 (3,5)	4.890,52 (4.858,1-5.681,16)
Gencitabina	1 (0,7)	6.878,96	10 (6,6)	7.033,9 (5.634,21-52.564,04)	11 (12,8)	9.293,56 (6.192,4-64.895)
Gencitabina + Vinorelbina	-		-		1 (1,2)	10.107,86
Irinotecan + Cisplatina	-		-		-	
Nivolumabe	-		4 (2,6)	54.750,37 (43.939,38-66.234,91)	7 (8,1)	5.9831,77 (37.790,67-129.901,67)
Paclitaxel	-		4 (2,6)	15.152,01 (7.986,44-22.965,94)	-	
Pembrolizumabe	-		-		-	
Pemetrexede	4 (2,6)	30.069,03 (12.552,78-41.480,9)	25 (16,4)	23.024,5 (10.498,75-106.619,87)	5 (5,8)	24.349,58 (17.786,71-30.208,18)
Trametinibe + Pemetrexede	-		-		-	
Vinorelbina	-		1 (0,7)	42.376,38	6 (7)	6.982,06 (4.356,34-83.687,38)
Vinorelbina + Cisplatina + Cetuximabe	1 (0,7)	15.893,78	-		-	

* Nos pacientes do Ensaio Clínico, o medicamento do tratamento foi mantido excluído e o valor do tratamento não foi considerado nos custos totais.

Anexo 2. Medicação concomitante classificada pelo ATC de acordo com a linha de tratamento

Medicamento concomitante de acordo com a classificação ATC	Linha de tratamento	Total (% de medicamentos na linha de tratamento)			
Desconhecido	1º	35 (3,4%)	Preparações de tosse e resfriado	1º	15 (1,5%)
Agentes que agem no sistema renina-angiotensina		31 (3%)	Diuréticos		11 (1,1%)
Todos os outros produtos terapêuticos		1 (0,1%)	Medicamentos para doenças gástricas		81 (7,9%)
Agentes anabólicos para uso sistêmico		3 (0,3%)	Medicamentos para constipação		29 (2,8%)
Analgésicos		72 (7%)	Medicamentos para transtornos gastrointestinais funcionais		32 (3,1%)
Anestético		2 (0,2%)	Medicamentos para as doenças das vias aéreas obstrutivas		17 (1,7%)
Preparações antiacne		2 (0,2%)	Medicamentos para tratamento das doenças ósseas		36 (3,5%)
Preparações antianêmicas		89 (8,7%)	Medicamentos usados em diabetes		28 (2,7%)
Antibacterianos para uso sistêmico		47 (4,6%)	Imunoestimulantes		7 (0,7%)
Antibióticos e quimioterapêuticos para uso dermatológico		4 (0,4%)	Antipênicos		26 (2,5%)
Antidiarreicos, agentes anti-inflamatórios/anti-infecciosos intestinais		10 (1%)	Suplementos minerais		4 (0,4%)
Antieméticos		110 (10,7%)	Relaxantes musculares		4 (0,4%)
Anticonvulsivantes		23 (2,2%)	Preparações nasais		2 (0,2%)
Antifúngicos para uso dermatológico		1 (0,1%)	Oftalmológicos		3 (0,3%)
Preparações antigota		2 (0,2%)	Outros produtos de transporte e metabolismo alimentares no ATC		1 (0,1%)
Anti-histamínicos para uso sistêmico		34 (3,3%)	Outras preparações dermatológicas no ATC		1 (0,1%)
Anti-hipertensivos		3 (0,3%)	Outros medicamentos do sistema nervoso no ATC		4 (0,4%)
Produtos anti-inflamatórios e antirreumáticos		18 (1,8%)	Psicoanalépticos		21 (2%)
Antimicóticos para uso sistêmico		3 (0,3%)	Psicolépticos		18 (1,8%)
Agentes antineoplásicos		1 (0,1%)	Preparações estomatológicas		1 (0,1%)
Antiprotzoários		1 (0,1%)	Drogas de terapia tireoide		8 (0,8%)
Antipruríticas, incl, anti-histamínicos anestésicos etc.		12 (1,2%)	Urológicos		4 (0,4%)
Agentes antitrombóticos		23 (2,2%)	Vasoprotetivos		3 (0,3%)
Antivirais para uso sistêmico		1 (0,1%)	Vitaminas		3 (0,3%)
Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos		14 (1,4%)	Desconhecido	2º	39 (5%)
Substitutos de sangue e soluções de infusão		1 (0,1%)	Agentes que agem no sistema renina-angiotensina		14 (1,8%)
Bloqueadores dos canais de cálcio		8 (0,8%)	Analgésicos		58 (7,5%)
Drogas de terapia cardíaca		4 (0,4%)	Anestético		1 (0,1%)
Corticosteroides para uso sistêmico		111 (10,8%)	Preparações antianêmicas		83 (10,7%)
Corticosteroides, preparações dermatológicas		2 (0,2%)	Antibacterianos para uso sistêmico		39 (5%)
			Antibióticos e quimioterapêuticos para uso dermatológico		4 (0,5%)
			Antidiarreicos, agentes anti-inflamatórios/anti-infecciosos intestinais		9 (1,2%)
			Antieméticos		64 (8,2%)
			Anticonvulsivantes		20 (2,6%)

Antifúngicos para uso dermatológico	2º	1 (0,1%)	Psicolépticas	2º	16 (2,1%)
Anti-histamínicos para uso sistêmico		26 (3,3%)	Hormônios sexuais e moduladores do sistema genital		3 (0,4%)
Anti-hipertensivos		2 (0,3%)	Drogas de terapia tireoide		3 (0,4%)
Produtos anti-inflamatórios e antirreumáticos		11 (1,4%)	Urológicos		3 (0,4%)
Antimicóticos para uso sistêmico		3 (0,4%)	Vasoprotetivos		6 (0,8%)
Antiprotozoários		2 (0,3%)	Vitaminas		4 (0,5%)
Antipruríticas, incl, anti-histamínicos anestésicos etc.		18 (2,3%)	Desconhecido	3º	22 (5,4%)
Antissépticos e desinfetantes		1 (0,1%)	Agentes que agem no sistema renina-angiotensina		8 (2%)
Agentes antitrombóticos		24 (3,1%)	Todos os outros produtos terapêuticos		1 (0,2%)
Antivirais para uso sistêmico		1 (0,1%)	Analgésicos		36 (8,8%)
Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos		5 (0,6%)	Anestésico		1 (0,2%)
Substitutos de sangue e soluções de infusão		1 (0,1%)	Preparações antiacne		1 (0,2%)
Bloqueadores dos canais de cálcio		4 (0,5%)	Preparações antianêmicas		24 (5,9%)
Drogas de terapia cardíaca		3 (0,4%)	Antibacterianos para uso sistêmico		32 (7,8%)
Corticosteroides para uso sistêmico		91 (11,7%)	Antibióticos e quimioterapêuticos para uso dermatológico		1 (0,2%)
Corticosteroides, preparações dermatológicas		3 (0,4%)	Antidiarreicos, agentes anti-inflamatórios/ anti-infecciosos intestinais		4 (1%)
Preparações para tosse e resfriado		7 (0,9%)	Antieméticos		21 (5,1%)
Diuréticos		7 (0,9%)	Anticonvulsivantes		18 (4,4%)
Medicamentos para doenças gástricas		54 (6,9%)	Antifúngicos para uso dermatológico		1 (0,2%)
Medicamentos para constipação		24 (3,1%)	Anti-histamínicos para uso sistêmico		13 (3,2%)
Medicamentos para transtornos gastrointestinais funcionais		12 (1,5%)	Anti-hipertensivos		1 (0,2%)
Medicamentos para as doenças das vias aéreas obstrutivas		6 (0,8%)	Produtos anti-inflamatórios e antirreumáticos		7 (1,7%)
Medicamentos para tratamento das doenças ósseas		32 (4,1%)	Antimicóticos para uso sistêmico		3 (0,7%)
Medicamentos usados em diabetes		15 (1,9%)	Antiprotozoários		1 (0,2%)
Imunoestimulantes		5 (0,6%)	Antipruríticas, incl, anti-histamínicos anestésicos etc.		4 (1%)
Antilipêmicos		9 (1,2%)	Agentes antitrombóticos		15 (3,7%)
Suplementos minerais		5 (0,6%)	Antivirais para uso sistêmico		1 (0,2%)
Relaxantes musculares		4 (0,5%)	Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos		2 (0,5%)
Preparações nasais		1 (0,1%)	Bloqueadores dos canais de cálcio		2 (0,5%)
Oftalmológicos		2 (0,3%)	Drogas de terapia cardíaca		3 (0,7%)
Outros produtos de transporte e metabolismo alimentares no ATC		1 (0,1%)	Corticosteroides para uso sistêmico		41 (10%)
Outros medicamentos do sistema nervoso no ATC		6 (0,8%)	Corticosteroides, preparações dermatológicas		4 (1%)
Psicoanalépticos		25 (3,2%)	Preparações para tosse e resfriado		12 (2,9%)

Diuréticos	3º	6 (1,5%)	Produtos anti-inflamatórios e antirreumáticos	4º	1 (0,6%)
Medicamentos para doenças gástricas		23 (5,6%)	Antimicobacterianos		1 (0,6%)
Medicamentos para constipação		10 (2,4%)	Antipruríticas, incl, anti-histamínicos anestésicos etc.		1 (0,6%)
Medicamentos para transtornos gastrointestinais funcionais		10 (2,4%)	Agentes antitrombóticos		4 (2,4%)
Medicamentos para as doenças das vias aéreas obstrutivas		1 (0,2%)	Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos		2 (1,2%)
Medicamentos para tratamento das doenças ósseas		16 (3,9%)	Substitutos de sangue e soluções de infusão		1 (0,6%)
Medicamentos usados em diabetes		6 (1,5%)	Drogas de terapia cardíaca		1 (0,6%)
Anti-infectivos ginecológicos e antissépticos		1 (0,2%)	Corticosteroides para uso sistêmico		21 (12,7%)
Imunoestimulantes		3 (0,7%)	Preparações para tosse e resfriado		3 (1,8%)
Antilipêmicos		5 (1,2%)	Diuréticos		5 (3%)
Suplementos minerais		2 (0,5%)	Medicamentos para doenças gástricas		6 (3,6%)
Relaxantes musculares		3 (0,7%)	Medicamentos para constipação		5 (3%)
Preparações nasais		1 (0,2%)	Medicamentos para transtornos gastrointestinais funcionais		6 (3,6%)
Oftalmológicos		1 (0,2%)	Medicamentos para as doenças das vias aéreas obstrutivas		1 (0,6%)
Outras preparações dermatológicas no ATC		1 (0,2%)	Medicamentos para tratamento das doenças ósseas		10 (6,1%)
Outros medicamentos do sistema nervoso no ATC		2 (0,5%)	Medicamentos usados em diabetes		3 (1,8%)
Psicoanalépticos		14 (3,4%)	Antilipêmicos		2 (1,2%)
Psicolépticas		10 (2,4%)	Suplementos minerais		1 (0,6%)
Preparações para garganta		1 (0,2%)	Oftalmológicos		2 (1,2%)
Drogas de terapia tireoide		3 (0,7%)	Outros medicamentos do sistema nervoso no ATC		1 (0,6%)
Produtos tópicos para dor de articulação óssea e muscular		1 (0,2%)	Psicoanalépticos		6 (3,6%)
Urológicos		2 (0,5%)	Psicolépticas		4 (2,4%)
Vasoprotetivos		2 (0,5%)	Preparações estomatológicas		1 (0,6%)
Vitaminas		6 (1,5%)	Produtos tópicos para dor de articulação óssea e muscular		1 (0,6%)
Desconhecido	4º	5 (3%)	Desconhecido	5º	3 (2,3%)
Agentes que agem no sistema renina-angiotensina		3 (1,8%)	Agentes que agem no sistema renina-angiotensina		2 (1,5%)
Analgésicos		18 (10,9%)	Analgsicos		8 (6,1%)
Anestético		1 (0,6%)	Anestético		1 (0,8%)
Preparações antianêmicas		4 (2,4%)	Preparações antianêmicas		4 (3%)
Antibacterianos para uso sistêmico		17 (10,3%)	Antibacterianos para uso sistêmico		15 (11,4%)
Antidiarreicos, agentes anti-inflamatórios/ anti-infecciosos intestinais		4 (2,4%)	Antidiarreicos, agentes anti-inflamatórios/ anti-infecciosos intestinais		1 (0,8%)
Antieméticos		13 (7,9%)	Antieméticos		7 (5,3%)
Anticonvulsivantes		4 (2,4%)	Anticonvulsivantes		5 (3,8%)
Anti-histamínicos para uso sistêmico		6 (3,6%)			
Anti-hipertensivos		1 (0,6%)			

Anti-histamínicos para uso sistêmico	5º	2 (1,5%)	Antieméticos	6º	2 (3,8%)
Produtos anti-inflamatórios e antirreumáticos		2 (1,5%)	Anticonvulsivantes		2 (3,8%)
Antimicóticos para uso sistêmico		4 (3%)	Anti-histamínicos para uso sistêmico		1 (1,9%)
Antipruríticas, incl, anti-histamínicos anestésicos etc.		2 (1,5%)	Antimicóticos para uso sistêmico		1 (1,9%)
Agentes antitrombóticos		6 (4,5%)	Agentes antitrombóticos		3 (5,7%)
Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos		1 (0,8%)	Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos		1 (1,9%)
Drogas de terapia cardíaca		3 (2,3%)	Drogas de terapia cardíaca		2 (3,8%)
Corticosteroides para uso sistêmico		12 (9,1%)	Corticosteroides para uso sistêmico		2 (3,8%)
Corticosteroides, preparações dermatológicas		1 (0,8%)	Preparações para tosse e resfriado		1 (1,9%)
Preparações para tosse e resfriado		5 (3,8%)	Diuréticos		2 (3,8%)
Diuréticos		1 (0,8%)	Medicamentos para doenças gástricas		2 (3,8%)
Medicamentos para doenças gástricas		9 (6,8%)	Medicamentos para constipação		1 (1,9%)
Medicamentos para constipação		2 (1,5%)	Medicamentos para transtornos gastrointestinais funcionais		1 (1,9%)
Medicamentos para transtornos gastrointestinais funcionais		6 (4,5%)	Medicamentos para as doenças das vias aéreas obstrutivas		1 (1,9%)
Medicamentos para as doenças das vias aéreas obstrutivas		1 (0,8%)	Medicamentos para tratamento das doenças ósseas		4 (7,5%)
Medicamentos para tratamento das doenças ósseas		4 (3%)	Medicamentos usados em diabetes		2 (3,8%)
Medicamentos usados em diabetes		4 (3%)	Antilipêmicos		2 (3,8%)
Imunoestimulantes		2 (1,5%)	Suplementos minerais		1 (1,9%)
Antilipêmicos		2 (1,5%)	Outros medicamentos do sistema nervoso no ATC		1 (1,9%)
Suplementos minerais		1 (0,8%)	Psicoanalépticos		2 (3,8%)
Relaxantes musculares		1 (0,8%)	Psicolépticas		1 (1,9%)
Preparações nasais		1 (0,8%)	Drogas de terapia tireoide		2 (3,8%)
Outros medicamentos do sistema nervoso no ATC		2 (1,5%)	Urológicos		1 (1,9%)
Psicoanalépticos		5 (3,8%)	Vasoprotetivos		2 (3,8%)
Psicolépticas		3 (2,3%)	Desconhecido	7º	1 (6,3%)
Drogas de terapia tireoide		2 (1,5%)	Analgésicos		1 (6,3%)
Vasoprotetivos		2 (1,5%)	Preparações antianêmicas		1 (6,3%)
Desconhecido	6º	2 (3,8%)	Antibacterianos para uso sistêmico		2 (12,5%)
Agentes que agem no sistema renina-angiotensina		2 (3,8%)	Antidiarreicos, agentes anti-inflamatórios/ anti-infecciosos intestinais		1 (6,3%)
Analgésicos		5 (9,4%)	Antieméticos		2 (12,5%)
Preparações antianêmicas		1 (1,9%)	Anticonvulsivantes		1 (6,3%)
Antibacterianos para uso sistêmico		2 (3,8%)	Anti-histamínicos para uso sistêmico		1 (6,3%)
Antidiarreicos, agentes anti-inflamatórios/ anti-infecciosos intestinais		1 (1,9%)	Agentes antitrombóticos		1 (6,3%)
			Corticosteroides para uso sistêmico		1 (6,3%)

Diuréticos	7º	1 (6,3%)
Medicamentos para doenças gástricas		1 (6,3%)
Medicamentos para tratamento das doenças ósseas		1 (6,3%)
Antilipêmicos		1 (6,3%)
Antibacterianos para uso sistêmico	8º	1 (16,7%)
Antidiarreicos, agentes anti-inflamatórios/ anti-infecciosos intestinais		2 (33,3%)
Antivirais para uso sistêmico		1 (16,7%)
Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos		1 (16,7%)
Psicolépticas		1 (16,7%)
Anti-histamínicos para uso sistêmico	9º	1 (100%)
Analgésicos	Melhor atendimento de suporte	5 (21,7%)
Antibacterianos para uso sistêmico		4 (17,4%)

Antidiarreicos, agentes anti-inflamatórios/ anti-infecciosos intestinais	Melhor atendimento de suporte	2 (8,7%)
Antieméticos		1 (4,3%)
Anti-histamínicos para uso sistêmico		1 (4,3%)
Produtos anti-inflamatórios e antirreumáticos		1 (4,3%)
Corticosteroides para uso sistêmico		2 (8,7%)
Medicamentos para doenças gástricas		1 (4,3%)
Medicamentos para constipação		2 (8,7%)
Medicamentos para transtornos gastrointestinais funcionais		1 (4,3%)
Medicamentos para as doenças das vias aéreas obstrutivas		1 (4,3%)
Medicamentos para tratamento das doenças ósseas		1 (4,3%)
Psicolépticas		1 (4,3%)

Anexo 3. Custos totais divididos por tipo de recurso e linha de tratamento em R\$

Recurso	Linha de tratamento							
	1L (n = 152) R\$	2L (n = 152) R\$	3L (n = 86) R\$	4L (n = 48) R\$	5L (n = 27) R\$	6L (n = 12) R\$	7L (n = 5) R\$	8L (n = 1) R\$
Quimioterapia	3.467.695,70	2.540.064,80	1.363.305,10	687.207,50	509.858,90	321.379,00	37.786,90	3.449,40
Terapia de manutenção*	1.955.400,30	325.893,10	124.592,20	43.605,60	47.328,70	-	-	-
Radioterapia	277.995,40	261.644,00	313.056,20	16.378,30	41.686,80	4.031,40	5.444,60	-
Cirurgia	9.705,30	4.650,40	1.706,60	452,80	589,30	-	-	-
Exames	242.344,90	183.419,30	111.318,30	63.012,90	30.025,20	17.704,70	2.051,60	29,30
Cuidado ambulatorial	24.391,30	17.895,40	10.929,20	7.229,20	3.719,00	1.166,70	441,60	1,80
Internação	33.659,50	100.914,80	91.586,40	31.003,70	11.690,50	6.429,90	-	-
Emergências	291,40	654,10	136,90	474,60	-	18,70	21,30	-
Procedimentos de suporte	3.435,90	3.109,70	3.722,00	1.110,80	873,60	582,50	-	-
Total	6.014.919,60	3.438.245,50	2.020.352,90	850.475,40	645.771,90	351.313,00	45.746,20	3.480,50

* Terapia de manutenção foi definida pelo protocolo como "a continuação de um ou mais agentes a partir da manutenção da linha após 4 a 6 ciclos de terapia".