

# Avaliação econômica do tratamento de segunda linha do câncer de pulmão não pequenas células sob a perspectiva do sistema suplementar de saúde

*Economic evaluation of second line treatment of non-small cell lung cancer under the Brazilian private healthcare system perspective*

Mario Marques<sup>1</sup>, Tony Piha<sup>1</sup>, Luciano Paladini<sup>2</sup>, Vanessa Teich<sup>3</sup>

## Palavras-chave:

neoplasias pulmonares, gefitinibe, custos e análise de custo

## Keywords:

lung neoplasms, gefitinib, costs and cost analysis

## RESUMO

**Introdução:** O câncer de pulmão apresenta alta incidência e mortalidade no Brasil. Grande parte dos tumores é do tipo não pequenas células (CPNPC) e cerca de 54% apresentam-se com metástases ao diagnóstico. O objetivo deste estudo foi desenvolver uma análise de custo-minimização avaliando o uso de gefitinibe versus docetaxel, pemetrexede e erlotinibe no tratamento do CPNPC avançado em segunda linha, sob a perspectiva do sistema suplementar de saúde. **Métodos:** Foi desenvolvida uma análise dos custos de tratamento com gefitinibe, docetaxel, pemetrexede e erlotinibe para pacientes com CPNPC avançado, elegíveis para segunda linha. O horizonte de tempo avaliado foi de 1 ano. Somente custos médicos diretos foram incluídos na análise, contemplando: medicamentos, administração dos protocolos infusionais, tratamento de eventos adversos e monitoramento dos pacientes. Os custos de tratamento com cada medicamento foram ponderados pelo número médio de ciclos de tratamento com cada protocolo, obtidos de estudos clínicos e publicações internacionais. **Resultados:** Os custos por ciclo de 21 dias para cada um dos protocolos considerados foram de: R\$ 2.239,28 para gefitinibe, R\$ 5.850,22 para docetaxel, R\$ 11.170,92 para pemetrexede e R\$ 3.793,16 para erlotinibe. Considerando-se a duração média de cada tratamento, chega-se a um custo total médio por paciente no horizonte de tempo de 1 ano de R\$16.394,26, R\$31.746,14, R\$52.032,46 e R\$24.775,95 para gefitinibe, docetaxel, pemetrexede e erlotinibe, respectivamente. **Conclusão:** Gefitinibe resultou em menores custos de tratamento quando comparado a docetaxel, pemetrexede e erlotinibe, com resultados de eficácia equivalentes, no horizonte de tempo de 1 ano.

## ABSTRACT

**Introduction:** Lung cancer has high incidence and mortality in Brazil. Most tumors are non-small cell (NSCLC) and approximately 54% present with metastases at diagnosis. The aim of this study was to develop a cost-minimization analysis evaluating the use of gefitinib versus docetaxel, pemetrexed and erlotinib in the second line treatment of advanced NSCLC, from the perspective of the Brazilian private health care system. **Methods:** A cost analysis was developed considering the treatment costs with gefitinib, docetaxel, pemetrexed and erlotinib for advanced NSCLC patients eligible for second line. The time horizon of the analysis was 1 year. Only direct medical costs were included in the analysis, considering: drugs, infusion of intravenous protocols, treatment of adverse events and patients' monitoring. The costs of each drug were weighted by the average number of treatment cycles with each protocol, obtained from clinical studies and international publications. **Results:** The costs per 21-day cycle for each protocol were: R\$2,239.28 for gefitinib, R\$5,850.22 for docetaxel, R\$11,170.92 for pemetrexed and R\$3,793.16 for erlotinib. Considering the average duration of each treatment, the projected total average cost per patient in the time horizon of 1 year was R\$16.394,26, R\$31.746,14, R\$52.032,46 and R\$24.775,95 for gefitinib, docetaxel, pemetrexed and erlotinib, respectively. **Conclusion:** Gefitinib resulted in lower treatment costs when compared to docetaxel, pemetrexed and erlotinib, with equivalent efficacy results, in a 1 year time horizon.

Recebido em: 14/02/2011 Aprovado para publicação em: 26/02/2012

1 AstraZeneca, Cotia, SP, Brasil; 2 Evidências, Campinas, SP, Brasil; 3 MedInsight, São Paulo, SP, Brasil

**Autor correspondente:** Vanessa Teich - Rua Hollywood, 330 - Brooklin, São Paulo, SP - CEP: 04564-040 - Tel.: (11) 5041-1308 - e-mail: vanessateich@medinsight.com

**Financiamento:** Este estudo foi financiado por AstraZeneca do Brasil.

## Introdução

De acordo com a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer, o câncer de pulmão é a neoplasia mais incidente em todo o mundo, excetuando-se o câncer de pele não melanoma, com uma estimativa de 1.520.000 casos novos no ano de 2008 (INCA, 2009). No Brasil, foram estimados 27.630 casos novos de câncer de pulmão em 2010, tornando esta a quarta neoplasia de maior incidência no país. Ainda, é a neoplasia responsável pela maior mortalidade, com 20.485 mortes por câncer de pulmão no Brasil em 2008 (INCA, 2009).

Dos pacientes com câncer de pulmão, cerca de 85% são do tipo não pequenas células (CPNPC). Destes, 44% são de histologia adenocarcinoma e cerca de 54% apresentam-se com metástases à distância no momento do diagnóstico, com outros 22% apresentando envolvimento regional com alto risco de metastatização (Altekruse *et al*, 2009).

A efetividade do tratamento quimioterápico para CPNPC avançado, não passível de tratamento curativo, foi definitivamente estabelecida na metade da década de 1990, com base em inúmeros estudos clínicos randomizados controlados por um braço sem tratamento ativo e em uma revisão sistemática da literatura com metanálise (NSCLCCG, 1995).

Entretanto, o mérito do uso de uma segunda linha de tratamento, em pacientes com progressão de doença após o tratamento inicial para doença avançada, foi demonstrado apenas mais recentemente, com docetaxel tendo emergido como a primeira terapia padrão nesta situação (Fossella *et al*, 2000; Shepherd *et al*, 2000). Desde então, outros agentes têm se mostrado efetivos no tratamento de segunda linha para pacientes com CPNPC, como o pemetrexede, o erlotinibe e o gefitinibe, sendo recomendados por diretrizes clínicas como opções terapêuticas para tais pacientes (Azzoli *et al*, 2009; D'Addario & Felip, 2009; Ettinger *et al*, 2010). Embora o papel do tratamento de segunda linha já esteja estabelecido, apenas 30% a 50% dos pacientes portadores de CPNPC avançado que se submetem à primeira linha de quimioterapia recebem uma segunda linha terapêutica (Hensing *et al*, 2005; Stinchcombe & Socinski, 2008) e um dos principais fatores limitantes à sua indicação é um *performance status* baixo ou limítrofe (Hensing *et al*, 2005).

Dada a relativamente baixa proporção de pacientes que recebem segunda linha de tratamento, a toxicidade inerente aos agentes quimioterápicos convencionais e o melhor entendimento sobre o papel dos Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR) na evolução do CPNPC (Ciardiello & Tortora, 2008; Dahabreh *et al*, 2010), bem como o apelo gerado pela disponibilidade de terapias orais, estudos sobre o uso de inibidores de tirosina quinase do EGFR ganharam atenção no tratamento de segunda linha em pacientes com CPNPC.

Gefitinibe é uma pequena molécula que atua competindo com a adenosina trifosfato (ATP) na ligação ao domínio intracelular tirosina quinase do EGFR, suprimindo sua autofosforilação e a consequente sinalização em cascata (Sequist *et al*, 2007).

O objetivo deste estudo foi desenvolver uma análise de custo-minimização avaliando o uso de gefitinibe versus docetaxel, pemetrexede e erlotinibe no tratamento do CPNPC avançado em segunda linha, sob a perspectiva do sistema suplementar de saúde Brasileiro.

## Métodos

### Dados clínicos

Inicialmente foi desenvolvida uma comparação de eficácia entre gefitinibe versus docetaxel, pemetrexede e erlotinibe no tratamento do CPNPC avançado em segunda linha, com base na literatura científica publicada. Sabendo-se que não existem estudos comparativos diretos entre todas estas alternativas de tratamento, foram buscados estudos controlados randomizados (ECR) que tenham avaliado pelo menos uma das tecnologias na indicação de interesse.

Docetaxel foi o primeiro agente terapêutico demonstrando prolongar a sobrevida de pacientes com CPNPC em segunda linha de tratamento, em comparação ao melhor cuidado de suporte clínico apenas (Shepherd *et al*, 2000). Tal benefício foi observado sem deterioração da qualidade de vida do paciente (Dancey *et al*, 2004). A partir do estudo TAX 317, docetaxel passou a ser considerado tratamento padrão em pacientes com falha à primeira linha de quimioterapia, entretanto, a toxicidade observada no estudo, especialmente a toxicidade hematológica, se constituiu em uma barreira ao uso mais disseminado da droga.

Pemetrexede mostrou ser uma alternativa terapêutica neste grupo de pacientes após demonstração de não inferioridade em sobrevida, em relação ao docetaxel, com menor toxicidade hematológica e mesmo impacto em evolução sintomática (Hanna *et al*, 2004).

Erlotinibe mostrou superioridade quando comparado ao placebo, para tratamento de pacientes com CPNPC estágio clínico IIIb/IV, que receberam um ou dois regimes quimioterápicos previamente e ineligíveis a novo tratamento quimioterápico (Shepherd *et al*, 2005). Aproximadamente metade dos pacientes havia recebido dois ou mais regimes quimioterápicos prévios. Nenhum estudo comparado a docetaxel ou outro tratamento ativo foi encontrado.

Gefitinibe foi avaliado em quatro ensaios controlados randomizados (ECR), comparado ao docetaxel e, consistentemente, observou-se não haver diferenças significativas em eficácia – mensurada pelos desfechos sobrevida livre de progressão e sobrevida global – entre estes dois agentes (Cufer *et al*, 2006;

Kim *et al* 2008; Maruyama *et al*, 2008; Lee *et al*, 2010). Algumas questões pontuais sobre estes estudos merecem comentário: no estudo V-15-32, de Maruyama *et al* (2008), embora não tenha sido demonstrada não inferioridade em sobrevida global de gefitinibe em relação a docetaxel, o resultado de uma análise de Cox, ajustada por outros fatores prognósticos, sugere que alguns desequilíbrios nas características clínicas entre os grupos possam ter tido algum impacto sobre o desfecho primário na análise não ajustada. Ainda, neste estudo, o emprego de terapias subsequentes não foi balanceado entre os braços, o que pode ter também influenciado na avaliação de sobrevida global (Maruyama *et al*, 2008).

Quanto à qualidade de vida, no maior estudo (Kim *et al*, 2008) houve benefício sustentado de gefitinibe em comparação a docetaxel nas avaliações pelo score *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lung* (FACT-L), dado corroborado pelo estudo V-15-32 (Maruyama *et al*, 2008). Entretanto, os estudos ISTANA (Lee *et al*, 2010) e SIGN (Cufer *et al*, 2006) não observaram diferenças significativas em qualidade de vida entre os grupos.

Esta análise assumiu eficácias equivalentes entre os tratamentos com gefitinibe, docetaxel, pemetrexede e erlotinibe, uma vez que os estudos clínicos comparativos entre dois destes tratamentos sistematicamente indicaram resultados de não inferioridade, sem ganhos de sobrevida livre de progressão ou sobrevida global.

Uma vez que dados de qualidade de vida para pacientes com câncer de pulmão não foram encontrados para a realidade brasileira, este desfecho também não foi contemplado na análise.

### Dados econômicos

Diante da premissa de eficácias equivalentes entre os protocolos de tratamento de segunda linha para o CPNPC avançado, decidiu-se pelo desenvolvimento de uma análise de custo-minimização, na qual somente custos de tratamento são comparados.

Foram incluídos na análise custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento dos pacientes, como custos de medicamentos, administração dos protocolos infusionais e tratamento de eventos adversos. Não foram incluídos custos de tratamento e acompanhamento dos pacientes após falha ao protocolo de segunda linha, considerados equivalentes entre as alternativas comparadas.

Foi analisado o horizonte de duração dos tratamentos em no máximo um ano. Os custos não foram descontados a valor presente pois ocorreram no primeiro ano da análise.

As doses dos medicamentos consideradas no caso base do modelo foram:

- Gefitinibe: 250 mg por dia em tratamento contínuo;
- Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias;

- Pemetrexede: 500 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias;
- Erlotinibe: 150 mg por dia em tratamento contínuo.

As doses médias utilizadas por aplicação de cada medicamento foram calculadas considerando-se uma superfície corporal de 1,7 m<sup>2</sup>.

Não foi contemplado o aproveitamento de frascos, portanto, para cada aplicação dos protocolos infusionais, foi considerado o uso dos seguintes recursos:

- Docetaxel: dose de 128 mg a cada 21 dias (75mg/m<sup>2</sup> x 1,7 m<sup>2</sup>). Foi considerado o uso de 1 frasco de 80 mg e 3 frascos de 20 mg por aplicação.
- Pemetrexede: dose de 850 mg a cada 21 dias (500 mg/m<sup>2</sup> x 1,7 m<sup>2</sup>). Foi considerado o uso de 2 frascos de 500 mg por aplicação.

O número de ciclos médio recebido pelos pacientes foi obtido a partir de estudos clínicos e publicações internacionais (ERG, 2006; ERG, 2007; Kim *et al*, 2008).

Para os protocolos de tratamento com docetaxel e pemetrexede, foi considerado um custo de infusão para cada aplicação dos medicamentos. Os recursos considerados para cada infusão foram estimados a partir de dados obtidos de uma clínica privada na cidade do Rio de Janeiro.

Considerou-se ainda o seguimento dos pacientes através da realização de exames laboratoriais e de imagem a cada ciclo de tratamento e custos de tratamento de eventos adversos também foram incluídos na análise. As incidências esperadas de eventos adversos foram obtidas do estudo de Kim *et al* (2008) para gefitinibe e dos estudos de Hanna *et al* (2004) e Evidence Review Group (ERG, 2007) para docetaxel, pemetrexede e erlotinibe.

Os custos unitários de medicamentos foram obtidos da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED (ANVISA, 2011). Foram utilizados os preços fábrica com ICMS de 18% em função da Resolução número 3/09 da CMED, que proíbe a cobrança de Preço Máximo ao Consumidor para medicamentos de uso restrito a hospitais e clínicas.

Os custos unitários dos materiais, procedimentos e diárias hospitalares foram obtidos a partir de revista especializada (Revista SIMPRO, 2011), da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM, 2010) e do Boletim PROAHSA número 57 (USP, 2010), respectivamente.

Os resultados foram apresentados em termos de custos totais em um ano associados a cada protocolo de tratamento.

## Resultados

Os custos unitários dos medicamentos estão detalhados na Tabela 1 (ANVISA, 2011).

Os custos por ciclo de 21 dias para cada um dos protocolos considerados foram de: R\$2.239,28 para gefitinibe, R\$5.850,22 para docetaxel, R\$11.170,92 para pemetrexede e

**Tabela 1.** Custos unitários de medicamentos

Medicamento	Nome comercial	Preço Fábrica ICMS 18%
Gefitinibe	Iressa 250mg x 30 comprimidos	R\$ 3.198,97
Pemetrexede	Alimta 500mg x 1 frasco	R\$ 5.585,46
Docetaxel	Taxotere 20mg x 1 frasco	R\$ 885,60
Docetaxel	Taxotere 80mg x 1 frasco	R\$ 3.193,42
Erlotinibe*	Tarceva 150mg x 30 comprimidos	R\$ 5.418,80

\* Obs.: Erlotinibe é isento de ICMS.

R\$3.793,16 para erlotinibe. Pode-se observar que gefitinibe apresenta o menor custo por ciclo. Vale ressaltar que gefitinibe e erlotinibe são administrados em tratamento contínuo e as durações de tratamento foram convertidas para ciclos de 21 dias para fins comparativos.

O custo final de tratamento por protocolo leva em conta ainda a duração média de tratamento em termos de número de ciclos recebidos. O número médio de ciclos de 21 dias de tratamento recebidos pelos pacientes foi de: 6,29 (Kim *et al*, 2008), 4,82 (ERG, 2007), 4,39 (ERG, 2006) e 5,95 (ERG, 2007) para tratamento com gefitinibe, docetaxel, pemetrexede e erlotinibe, respectivamente. Os parâmetros de custo e duração do tratamento estão resumidos na Tabela 2.

**Tabela 2.** Custo por ciclo e duração média dos tratamentos

Protocolo	Custo por ciclo de 21 dias	Número médio de ciclos
Gefitinibe*	R\$2.239,28	6,29
Docetaxel	R\$5.850,22	4,82
Pemetrexede	R\$11.170,92	4,39
Erlotinibe*	R\$3.793,16	5,95

\* O tratamento com gefitinibe e erlotinibe é contínuo mas o equivalente a ciclos de 21 dias foi calculado para fins comparativos.

O custo por infusão considerado para a administração de pemetrexede e docetaxel foi de R\$181,51 incluindo materiais e honorários.

**Tabela 3.** Taxas de eventos adversos e respectivos custos incluídos na análise

Evento adverso	Gefitinibe	Docetaxel	Pemetrexede	Erlotinibe	Custo por evento
Dispneia	6%	8%	8%	6%	R\$0,00
Neutropenia febril	1%	10%	2%	1%	R\$3.368,55
Neutropenia	2%	57%	9%	2%	R\$0,00

Para todos os protocolos, foi considerada a realização de exames laboratoriais (hemograma, ureia, bilirrubina, TGO, TGP) e de imagem (tomografia computadorizada de tórax) para acompanhamento da evolução da doença. Para os protocolos infusionais foi considerada a realização de exames a cada 21 dias, coincidindo com os ciclos de tratamento, e para os protocolos orais foi considerada a realização de exames a cada 28 dias. Os custos de monitoramento totalizaram R\$484,72 por ciclo de tratamento.

Os eventos adversos incluídos na análise estão descritos na Tabela 3, com as respectivas taxas esperadas para cada protocolo de tratamento e os respectivos custos estimados por evento.

Para tratamento de um episódio de neutropenia febril, considerou-se que os pacientes ficariam hospitalizados por uma média de 5 dias, receberiam cefepime 2g 3 vezes ao dia por 5 dias e 20% dos pacientes receberiam filgrastima 300 mcg por 5 dias. Não foram atribuídos custos ao tratamento de dispneia e neutropenia, de acordo com a opinião de especialistas.

Os resultados totais de custo para cada comparador estão apresentados na Tabela 4.

Os resultados incrementais, considerando a comparação do gefitinibe com os demais protocolos de tratamento, estão descritos na Tabela 5.

Pode-se observar que o custo total de tratamento com gefitinibe mostra-se inferior ao custo de tratamento com docetaxel, pemetrexede e erlotinibe no horizonte de tempo de 1 ano, principalmente em função dos menores custos com medicamentos. A maior redução foi observada na comparação com pemetrexede.

## Discussão

O objetivo deste trabalho foi realizar uma avaliação econômica analisando as estratégias medicamentosas para o tratamento do câncer de pulmão não pequenas células avançado em segunda linha, no cenário do Sistema Suplementar de Saúde, avaliando os custos comparativos de gefitinibe versus docetaxel, pemetrexede e erlotinibe e considerando-se equivalentes suas eficácias em termos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

**Tabela 4.** Resultados absolutos de custos no horizonte de tempo de 1 ano

Custos	Gefitinibe	Docetaxel	Pemetrexede	Erlotinibe
Medicamentos	R\$14.075,47	R\$28.198,06	R\$49.040,34	R\$22.578,33
Administração e Monitoramento	R\$2.285,11	R\$3.211,23	R\$2.924,75	R\$2.163,93
Eventos adversos	R\$33,69	R\$336,86	R\$67,37	R\$33,69
<b>Total</b>	<b>R\$16.394,26</b>	<b>R\$31.746,14</b>	<b>R\$52.032,46</b>	<b>R\$24.775,95</b>

**Tabela 5:** Resultados incrementais de custos no horizonte de tempo de 1 ano

Desfechos incrementais	Gefitinibe vs. Docetaxel	Gefitinibe vs. Pemetrexede	Gefitinibe vs. Erlotinibe
Medicamentos	-R\$14.122,59	-R\$34.964,87	-R\$8.502,87
Administração e Monitoramento	-R\$926,12	-R\$639,64	R\$121,18
Eventos adversos	-R\$303,17	-R\$33,69	R\$0,00
<b>Total</b>	<b>-R\$15.351,88</b>	<b>-R\$35.638,20</b>	<b>-R\$8.381,69</b>

A análise de custo-minimização realizada mostrou que o tratamento com gefitinibe apresenta o menor custo dentre as alternativas disponíveis, sendo *cost-saving* nos cenários avaliados.

As limitações deste estudo associam-se ao fato de que não existem estudos clínicos comparando diretamente os quatro protocolos de tratamento analisados. As estimativas de eficácia e duração dos tratamentos foram baseadas em comparações indiretas de estudos controlados randomizados encontrados. Além disso, a população do estudo de erlotinibe mostrou-se ligeiramente diferente da população dos demais estudos, pois uma parcela elevada dos pacientes havia recebido dois ou mais tratamentos prévios para o CPNPC avançado. A premissa de eficácias equivalentes entre os protocolos de tratamento está alinhada com a estratégia adotada por outras avaliações econômicas internacionais e o fato de serem considerados custos e padrões de uso de recursos adaptados à realidade do sistema suplementar de saúde brasileiro tornam a análise apropriada para dar suporte à tomada de decisão neste cenário.

As análises econômicas em saúde são ferramentas eficientes para suporte à alocação de recursos para formuladores de políticas de saúde e financiadores do sistema suplementar de saúde Brasileiro, pois oferecem projeções dos cenários futuros esperados. A contribuição deste modelo econômico é auxiliar os formuladores de políticas de saúde e gestores de saúde na tarefa de estimar o impacto no orçamento do uso de gefitinibe no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células avançado em segunda linha e avaliar a viabilidade da sua incorporação.

## Conclusão

Gefitinibe resultou em menores custos de tratamento quando comparado a docetaxel, pemetrexede e erlotinibe, com resultados de eficácia equivalentes, no horizonte de tempo de 1 ano.

## Referências bibliográficas

- Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlander N, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Cronin K, Chen HS, Feuer EJ, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/), based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010. [database on the Internet]. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de Preços de Medicamentos (Preço Fábrica e Preço Máximo ao Consumidor) – Versão 20/06/2011. Disponível em: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br). Acesso em: 21 de junho de 2011.
- Azzoli CG, Baker S, Jr., Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, 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 Dec 20;27(36):6251-66.
- D'Addario G, Felip E. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009 May;20 Suppl 4:68-70.
- CBHPM - Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos 2010. 5ª Edição. Disponível em: [www.amb.org.br/teste/cbhp/cbhp\\_m\\_5a\\_ed.pdf](http://www.amb.org.br/teste/cbhp/cbhp_m_5a_ed.pdf)
- Ciardello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med*. 2008 Mar 13;358(11):1160-74.
- Cufer T, Vrdoljak E, Gaafar R, Erensoy I, Pemberton K. Phase II, open-label, randomized study (SIGN) of single-agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIIb or IV) non-small-cell lung cancer. *Anticancer Drugs*. 2006 Apr;17(4):401-9.
- Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer*. 2004 Feb;43(2):183-94.

- Dahabreh IJ, Linardou H, Kosmidis P, Bafaloukos D, Murray S. EGFR gene copy number as a predictive biomarker for patients receiving tyrosine kinase inhibitor treatment: a systematic review and meta-analysis in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2010 Sep 8.
- ERG – Evidence Review Group Report. Pemetrexed for the treatment of relapsed non-small cell lung cancer. September 2006. Disponível em: <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/1641.pdf>. Acesso em: dezembro de 2008.
- ERG – Evidence Review Group. Addendum to National Institute for Health and Clinical Excellence Technology appraisal guidance 162. Nov 2007. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/LungCancerErlotinibERGAamendments.pdf>. Acesso em: dezembro de 2008.
- Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, Blum MG, Chang A, Cheney RT, et al. Non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Jul;8(7):740–801.
- Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2000 Jun;18(12):2354–62.
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, 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 May 1;22(9):1589–97.
- Hensing TA, Schell MJ, Lee JH, Socinski MA. Factors associated with the likelihood of receiving second line therapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2005 Feb;47(2):253–9.
- Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer (INCA); 2009. 98p.
- Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008 Nov 22;372(9652):1809–18.
- Lee DH, Park K, Kim JH, Lee JS, Shin SW, Kang JH, et al. Randomized Phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2010 Feb 15;16(4):1307–14.
- Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Sep 10;26(26):4244–52.
- NSCLCCG. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 1995 Oct 7;311(7010):899–909.
- Revista SIMPRO. Versão março/2011.
- Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, Haber DA. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):587–95.
- Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000 May;18(10):2095–103.
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jul 14;353(2):123–32.
- Stinchcombe TE, Socinski MA. Considerations for second-line therapy of non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 1:28–36.
- USP, FGV. Boletim de indicadores do PROAHSA 2010;57