

**Ministério da Saúde**



**COORDENAÇÃO DE ENSINO**

**Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia**

**JULIANA DE OLIVEIRA MIGUEL**

**Custo-Efetividade do Erlotinibe comparado ao Gefitinibe para Câncer de Pulmão  
Não Pequenas Células com Mutações Sensibilizantes ao *EGFR* no Instituto Nacional  
de Câncer.**

**Rio de Janeiro**

**2019**

**JULIANA DE OLIVEIRA MIGUEL**

**Custo-Efetividade do Erlotinibe comparado ao Gefitinibe para Câncer de Pulmão Não Pequenas Células com Mutações Sensibilizantes ao *EGFR* no Instituto Nacional de Câncer.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão do Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia

Orientador: Rodrigo Saar da Costa  
Coorientador: Luiz Henrique de Lima Araújo

Rio de Janeiro

2019

M636 MIGUEL, Juliana de Oliveira.

Custo-efetividade do Erlotinibe comparado ao Gefitinibe para Câncer de pulmão não pequenas células com mutações sensibilizantes ao EGFR no Instituto Nacional de Câncer / Juliana de Oliveira Miguel. – Rio de Janeiro : INCA 2019.

26f.

Orientador: Rodrigo Saar da Costa

Coorientador: Luiz Henrique de Lima Araújo.

Monografia (Residência Multiprofissional em Oncologia) – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2019.

1. Cloridrato de Erlotinib. 2. Análise custo-benefício. 3. Neoplasias pulmonares. I. Costa, Rodrigo Saar da. II. Araújo, Luiz Henrique de Lima. III. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. IV. Título.

CDD 615.58

Bibliotecário Responsável: Robson Dias Martins CRB-7: 5284

**JULIANA DE OLIVEIRA MIGUEL**

**Custo-Efetividade do Erlotinibe comparado ao Gefitinibe para Câncer de Pulmão Não Pequenas Células com Mutações Sensibilizantes ao *EGFR* no Instituto Nacional de Câncer.**

Avaliado e Aprovado por:

Rodrigo Saar da Costa

---

Elaine Lazzaroni Morais

---

Gelcio Luiz Quintella Mendes

---

Data:28/02/2019

Rio de Janeiro

2019

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus por iluminar todos os meus caminhos. À minha amada família que sempre torceu e acreditou em mim. Obrigada por todo suporte, dedicação, amor e carinho.

Ao meu orientador Dr. Rodrigo Saar por todos os ensinamentos e incentivos profissionais. Obrigada por ter sido excelente guia na construção do trabalho.

Ao meu um coorientador Dr. Luiz Henrique pela oportunidade e apoio na elaboração deste trabalho.

Aos meus queridos amigos de residência por toda ajuda, apoio e momentos tristes e felizes na rotina do hospital.

## RESUMO

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

**Palavras-chave:** Avaliação de custo-efetividade; câncer de pulmão não pequenas células; proteínas tirosina cinases.

## ABSTRACT

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

**Keywords:** Cost-effectiveness evaluation; non-small cell lung cancer; protein tyrosine kinases

# SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO .....	7
2.	MÉTODOS .....	9
3.	RESULTADOS .....	12
4.	DISCUSSÃO .....	20
5.	CONCLUSÃO .....	22
6.	REFERÊNCIAS .....	23
7.	APEÊNDICES .....	25



## 1. INTRODUÇÃO

Com base nas estimativas mundiais realizadas pelo projeto Globocan, em 2018, o câncer de pulmão (CP) é a neoplasia mais frequente (2,09 milhões de casos) e o primeiro com maior letalidade (1,76 milhões) por câncer no mundo (Ferlay, J. et al., 2018). Atualmente no Brasil, segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2018 o CP é o 2º mais incidente nos homens (18700 novos casos) e o 4º mais incidente nas mulheres (12530 novos casos), exceto câncer de pele não melanoma (INCA, 2018).

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

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

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

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

Em 2006 o erlotinibe, foi a primeira terapia alvo para o CPNPC avançado aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no país. Posteriormente, gefitinibe e afatinibe, também inibidores de *EGFR*, receberam a aprovação desta agência, todos com algum retardo de tempo em relação a outros países, disponível no site. Somente em novembro de 2013, tendo como base as recomendações dos relatórios da CONITEC foram incorporadas, após consulta pública, o gefitinibe e o erlotinibe para o tratamento paliativo do CPNPC avançado no SUS. Neste relatório, foram considerados dados de custo-efetividade, a partir de modelos de Markov os quais foram desenvolvidos com base em estudos clínicos randomizados (CONITEC, 2013).

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

Ainda não foram realizados estudos de custo-efetividade com dados de mundo real, isto é, de um serviço no contexto brasileiro. Os custos associados à aprovação destes medicamentos à prática clínica diária têm alto impacto no orçamento dos sistemas de saúde, principalmente no âmbito público, podendo levar a uma maior restrição de acesso. Por isso, este estudo tem como objetivo mostrar uma análise de custo-efetividade no tratamento com erlotinibe e gefitinibe em pacientes diagnosticados com CPNPC avançado no INCA.

## 2. MÉTODOS

Trata-se de uma análise econômica completa do tipo custo-efetividade baseada em modelagem, usando dados primários coletados retrospectivamente, realizado em um hospital federal do Sistema Único de Saúde (SUS) especializado em oncologia. A população alvo foi pacientes diagnosticados com câncer de pulmão não pequenas células avançado com mutação sensibilizante ao *EGFR*.

Foram incluídos no estudo pacientes maiores de 18 anos, que fizeram tratamento com erlotinibe entre setembro de 2012 a agosto 2015 e gefitinibe entre janeiro de 2015 a fevereiro de 2018, período que compreende a data inicial de uso na instituição das tecnologias analisadas. Foram excluídos os pacientes que utilizaram um dos medicamentos para indicação que não fosse CPNPC ou com diagnóstico de outra neoplasia maligna exceto câncer de pele não melanoma. Também foram excluídos pacientes que utilizaram ambos inibidores de tirosina cinase ou com informações incompletas em prontuário. A perspectiva adotada no estudo foi para um órgão público prestador de serviços de saúde.

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

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

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

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

Foram assumidos como custos os reembolsos do SUS referentes aos procedimentos (consultas, exames laboratoriais e de imagem, internação e visitas ao serviço de emergência) e o preço de compra dos medicamentos, tanto os ITK, quanto os medicamentos de suporte para manejo de eventos adversos. Os valores dos procedimentos foram consultados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses, Materiais e Medicamentos Especiais (SIGTAP) na competência de 2018. O preço dos medicamentos foi consultado na base de dados de compras oficial do Ministério da Saúde considerando os preços de aquisição das licitações ocorridas no ano de 2017, disponível no site [www.comprasnet.com.br](http://www.comprasnet.com.br).

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

Foi realizada análise de sensibilidade univariada de forma determinística, a partir da variação dos custos dos medicamentos e do grau de incertezas da gravidade dos desfechos (Secoli et al., 2010). Foram propostos 2 cenários que tinham como objetivo avaliar variações dos custos dos medicamentos e/ou agravamento dos desfechos primários avaliados. Não foi realizada análise de sensibilidade probabilística, do tipo Monte Carlo, nem construído o diagrama de Tornado.

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

Para determinação de SG, foi verificado o tempo entre o diagnóstico e a morte por qualquer causa. E para SLP, o tempo decorrido entre o início do tratamento e a progressão objetiva do tumor refletida

por crescimento tumoral, metástase ou aumento de lesões metastáticas que estejam confirmados por exames de imagem ou morte (Machado et al., 2010).

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

### 3. RESULTADOS

Dos 174 pacientes que tinham registro de retirada de medicamento para tratamento de CPNPC na farmácia ambulatorial 109 foram de erlotinibe e 65 de gefitinibe desde a data em que foram padronizados na instituição. Foi selecionada uma amostra de conveniência para minimizar o viés temporal, dessa forma, utilizou-se uma ordem cronológica regressiva do grupo do erlotinibe e cronológica progressiva do grupo do gefitinibe, mantendo um período próximo entre as duas tecnologias. No grupo do erlotinibe foram excluídos 26 pacientes (16 com apenas um mês de tratamento, 6 utilizaram ambas terapias do estudo, 1 paciente saiu para tratar fora do INCA, 1 prontuário não localizado, 1 paciente com dois tumores primários e 1 paciente menor de 18 anos). Já no grupo do gefitinibe foram excluídos 18 pacientes (6 pacientes utilizaram ambas terapias, 5 pacientes com apenas um mês de tratamento, 4 pacientes com dois tumores primários, 1 paciente saiu para tratar fora do INCA e 1 paciente o CP era metástase). Dessa forma, foram mantidos 83 pacientes do grupo do erlotinibe e 47 pacientes do grupo do gefitinibe, onde coletados de 28 a 24 prontuários, respectivamente, onde a seleção compreendeu o período de substituição do erlotinibe para o gefitinibe (figura 1).

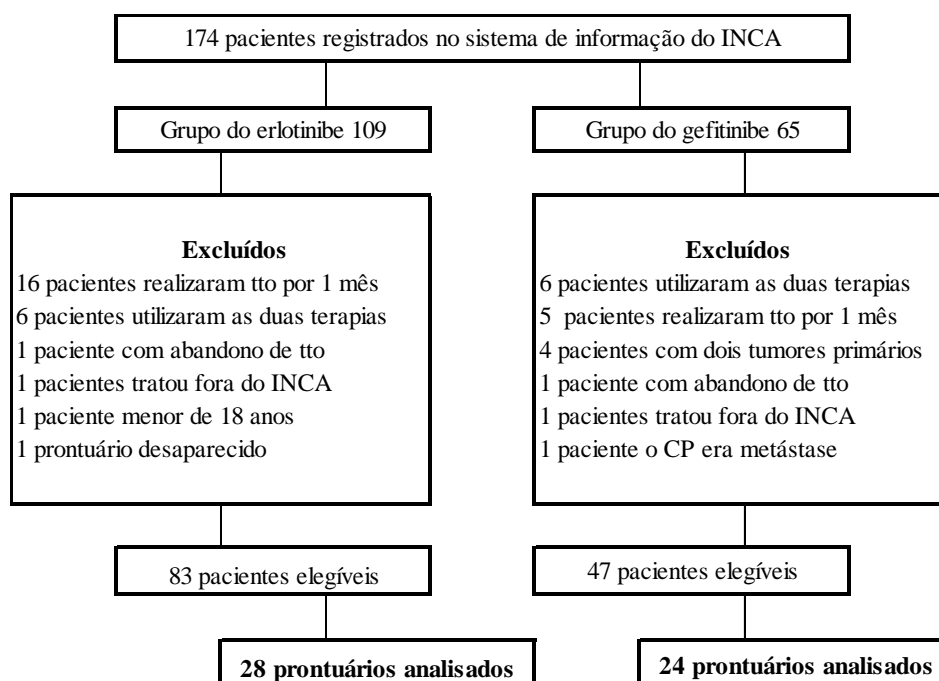


Figura 1 – Seleção dos pacientes no período de agosto de 2012 a fevereiro de 2018. Fonte: Elaboração própria.

De acordo com os dados da tabela 1, a idade média foi de 60 e 61 anos para o erlotinibe e gefitinibe, respectivamente. Ambos os grupos tiveram uma maior população feminina com cerca de 60%. Houve predominância de pacientes brancos nos dois grupos com cerca de 50%, porém o grupo do erlotinibe teve maior população de negros com 21,4% em comparação a 8,3% do gefitinibe. Mais de 50% nos dois grupos apresentam apenas 1 sítio metastático e os 3 mais frequentes foram pleura, sistema nervoso central e osso.

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

<b>Tabela 1 - Características clínico-demográficas dos pacientes</b>	<b>Erlotinibe</b>	<b>Gefitinibe</b>
<b>Total de pacientes</b>	28	24
<b>Gênero (%)</b>		
Feminino	66,7	60,7
<b>Idade mediana</b>	61	60
<b>Cor (%)</b>		
Branca	50,0	58,3
Parda	28,6	33,3
Negra	21,4	8,3
<b>Status tabagismo (%)</b>		
Não fumante	50,0	45,8
Ex fumante	32,1	41,7
Fumante	17,9	12,5
<b>Histórico familiar de câncer (%)</b>	53,6	41,7
<b>Pacientes com comorbidades (%)</b>	64,3	45,8
<b>Subtipo histológico (%)</b>		
Adenocarcinoma	96,4	95,8
Carcinoma escamoceular	3,6	4,2
<b>Estadiamento (%)</b>		
IVB	92,9	87,5
IIIB	0,0	8,3
IIIA	7,1	4,3
<b>Performance Status (%)</b>		
PS 0	3,6	16,7
PS 1	67,9	66,7
PS 2	25,0	16,7
PS 3	3,6	0,0
<b>No total de sítios metastáticos (%)</b>		
1 sítio	53,6	58,3
2 sítios	39,2	29,2
4 sítios	0,0	4,2
<b>Sítios metastáticos (%)</b>		
Pleura	28,6	33,3
SNC	17,9	25,0
Ossos	25,0	25,0
Pulmão	25,0	16,7
Linfonodo	14,3	12,5
Fígado	7,1	8,3
Linfonodo cervical	7,1	4,2
Rim	0,0	4,2
Arcos Costais	3,6	0,0
Couro cabeludo	3,6	4,2
<b>Tipo de Mutação (%)</b>		
Clássica	57,1	87,5
Rara	31,1	8,3
Incomum	3,6	4,2
Desconhecido	7,1	0,0
<b>Mutação (%)</b>		
Deleção exon 19	25,0	62,5
L858R	28,6	25,0
G719X	3,6	8,3
Deleção exon 19 e T790M	3,6	4,2
L703P	7,1	0,0
Outros*	21,6	0,0
Desconhecido	10,7	0,0
<b>Quimioterapia (%)</b>		
QT prévia ao tto	50,0	45,8
QT prévia e pós tto	32,1	29,2
Não fez QT	14,3	20,8
QT pós tto	3,6	4,1

NOTA: \*Um caso de cada -D855G/E709K/G724S/I796V/V738A. Fonte: Elaboração própria



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

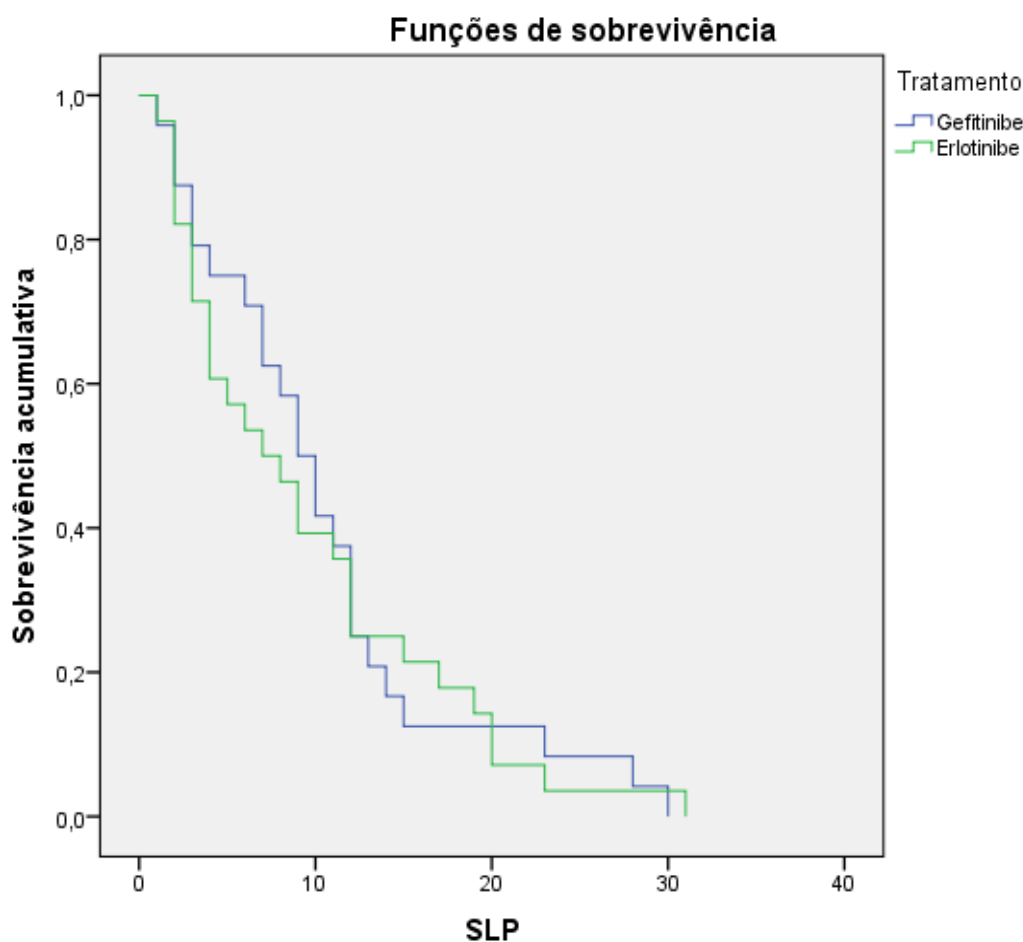


Figura 2 – Curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão (SLP) para o grupo tratado com erlotinibe versus gefitinibe. Fonte: Elaboração própria

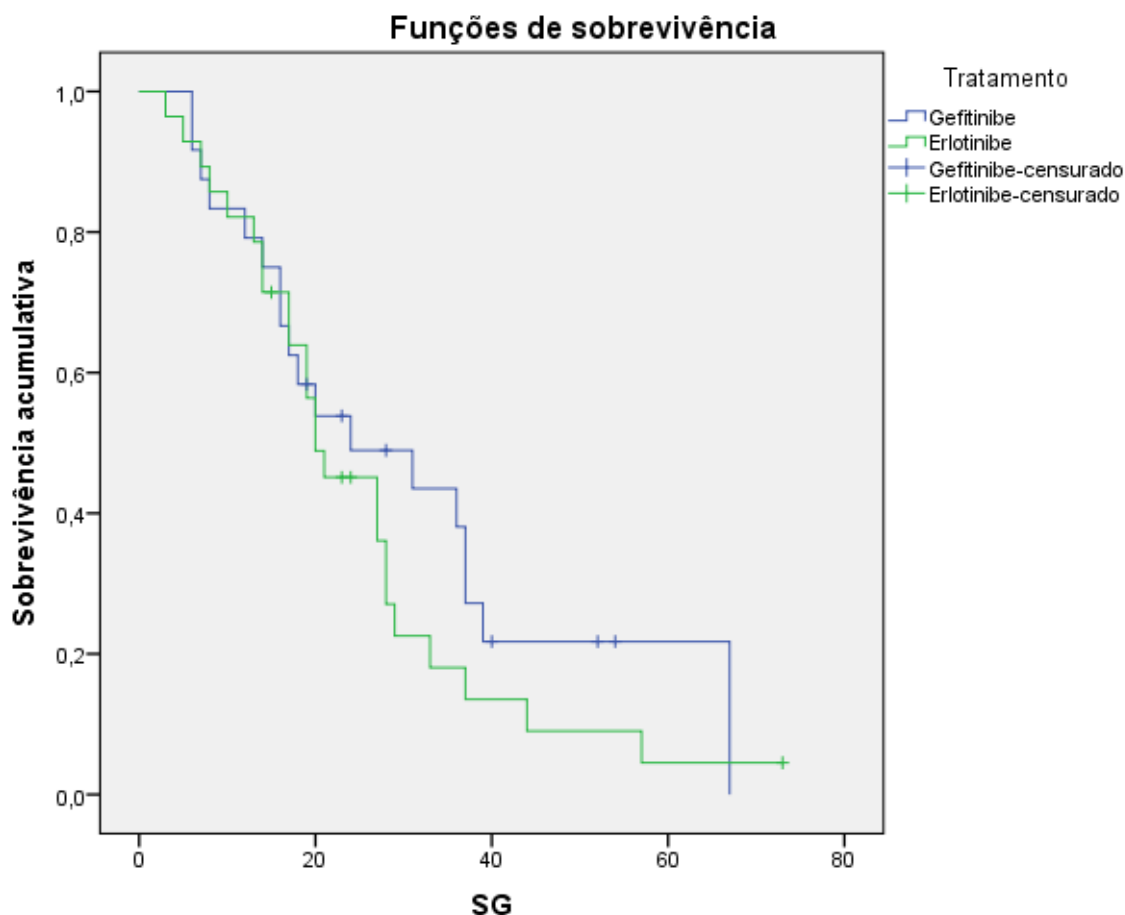


Figura 3 – Curva de Kaplan-Meier de global (SG) de doença para o grupo tratado com erlotinibe versus gefitinibe. Fonte: Elaboração própria.

Quando realizadas as análises dos subgrupos: tipo de mutação (Clássica e Não Clássica) e *Performance Status* (0-1 e 2-3) foi observado que estes são fatores prognósticos que influenciaram na SLP e na efetividade em ambos os grupos do erlotinibe e gefitinibe (Tabela 2).

<b>Tabela 2 -Análise de subgrupos</b>				
<b>Desfecho</b>	Erlotinibe		Gefitinibe	
	SLP mes <sup>c</sup>	Efetivida <sup>a</sup>	SLP mese	Efetivida <sup>a</sup>
<i>Mutações Clássicas</i>	9	47%	10	52%
<i>Mutações Não Clássicas</i>	6	30%	7	33%
<i>p valor</i>	0,2	0,4	0,3	0,5
<i>Performance Status 0-1</i>	8,5	45%	10	52%
<i>Performance Status 2-3</i>	5,5	25%	8,5	25%
<i>p valor</i>	0,8	0,4	0,6	0,3

NOTA: Efetividade = probabilidade de progressão em 10 meses. SLP = mediana em meses. P valor não significativo entre os grupos. Fonte: Elaboração própria.

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

Quanto ao desfecho de segurança foi observada diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,01$ ) entre reduções de dose por toxicidade ao medicamento. O grupo do erlotinibe apresentou 25% eventos de reduções de dose enquanto no grupo gefitinibe não houve nenhum caso, durante o horizonte temporal avaliado. Dentre os grupos, não teve diferença estatística na frequência de suspensão temporária por medicamento ( $p = 1,00$ ), porém os 3 casos de erlotinibe foi por complicações de rash, enquanto os dois do gefitinibe foi por eventos hematológicos/laboratoriais (Tabela 3).

**Tabela 3 - Segurança e efetividade comparativa entre erlotinibe e gefitinibe**

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

NOTA: DP = Desvio padrão. Fonte: Elaboração própria.

Os eventos clínicos ocorreram em 22% dos pacientes que usaram erlotinibe e em 24% dos que usaram gefitinibe. Para os eventos hematológicos/laboratoriais, as frequências foram de 5% no grupo do erlotinibe e 11% no do gefitinibe (Tabela 4).

Os custos considerados para os cálculos de tratamento foram os gastos com exames e consultas somados aos gastos dos respectivos medicamentos e manejo de eventos adversos por um período de tratamento de dez meses, e aplicados ao modelo de análise (Tabela 4).

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

NOTA: \*Consultas, exames laboratoriais e de imagem conforme discriminado no apêndice A. \*\*Listados no apêndice B. PFLY = Progression Free Life Years. Fonte: Prontuários e fonte oficiais do Ministério da Saúde. Elaboração própria.

O custo total, abrangendo o tratamento e o manejo de eventos adversos, foi de R\$ 63.206,13 e de R\$ 39.172,17 para os grupos de erlotinibe e gefitinibe, respectivamente. A árvore de decisão evidenciou um custo incremental de R\$ 23.674,31 por paciente tratado com erlotinibe (Figura 4).

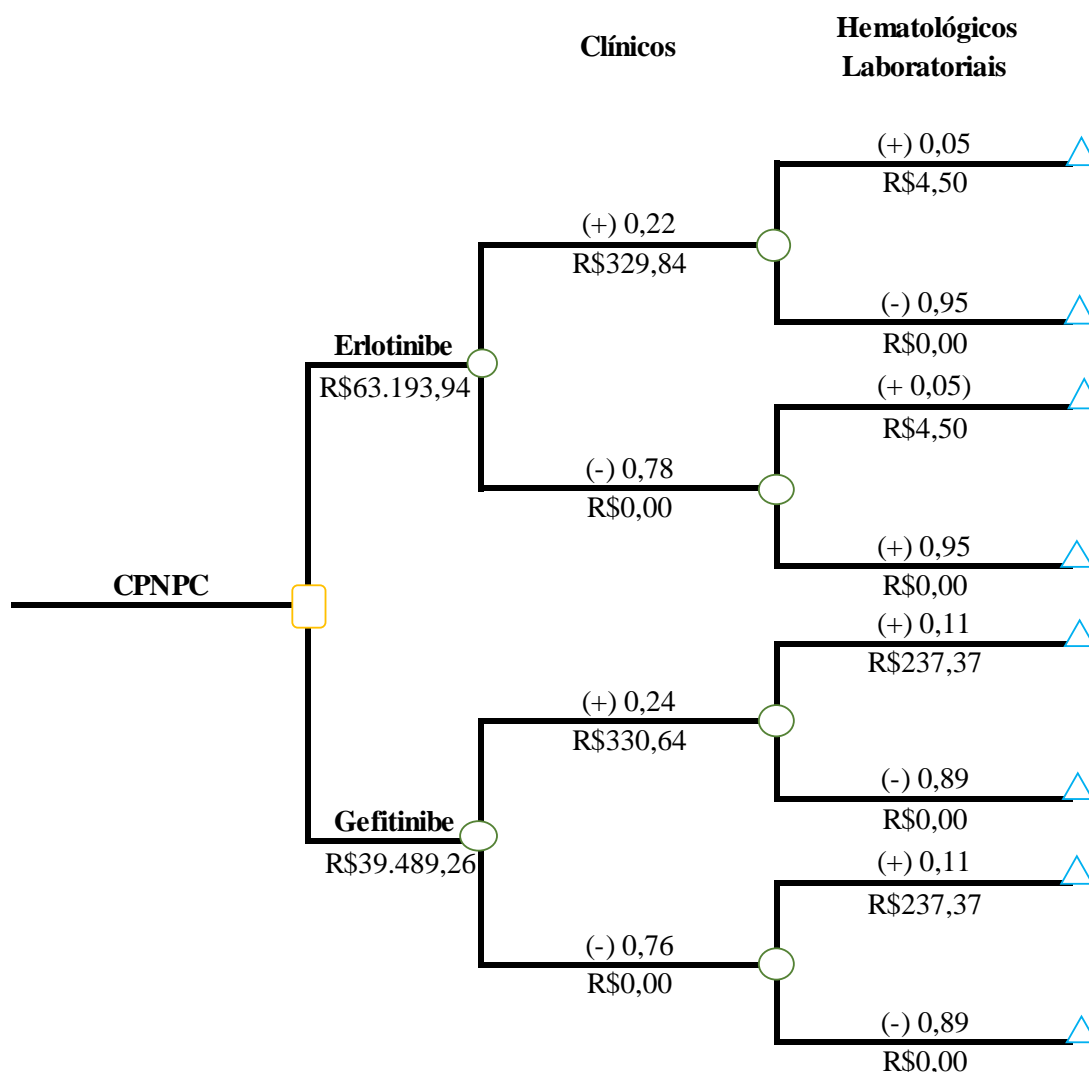


Figura 4 – Árvore de decisão. Os valores entre parênteses representam as probabilidades associadas ao evento ocorrer (+) ou não ocorrer (-). Estão dispostos os custos de tratamento com gefitinibe e erlotinibe e os custos de manejo de cada categoria de eventos adversos logo abaixo dos braços das probabilidades positivas de ocorrência de evento adverso. Fonte: Elaboração própria.

O gefitinibe obteve uma efetividade incremental de 0,11 e também um incremento em anos de sobrevida livre de progressão (do inglês, *Progression Free Life Year*; PFLY) de 0,16 PFLY, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental por ano de sobrevida livre de progressão (RCEI/PFLY) de R\$ 147.964,44 (Tabela 4). Considerando o fato de que ambas tecnologias não apresentam diferença de efetividade estatisticamente significativa, o gefitinibe mostrou-se dominante em relação ao erlotinibe, quando os custos de tratamento estão associados aos custos de manejo de eventos adversos, principalmente pelo preço erlotinibe que custa quase o dobro do gefitinibe.

Assumindo-se um limite de disposição a pagar de R\$ 98 241,00/PFLY, equivalente a três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* no ano de 2018 no Brasil (IBGE), como recomenda a Organização Mundial da Saúde (OMS) aos países que não possuem limiar de custo-efetividade definido, somente o gefitinibe, nesse contexto seria considerado custo-efetivo para o Brasil, de acordo com esta recomendação (World Health Organization, 2003).

A análise de sensibilidade foi aplicada com o objetivo de propor cenários desfavoráveis à tecnologia dominante e testar a robustez do modelo. No primeiro cenário foi aplicada a redução de 50% no preço do comprimido de erlotinibe. O custo de tratamento com erlotinibe reduziu para R\$ 35.666,39. Neste cenário o gefitinibe continua a ser dominante em relação ao erlotinibe com uma RCEI de R\$ 12.264,73. No cenário 2, considerou-se a ocorrência do aumento de 100% dos eventos hematológicos no grupo do gefitinibe e continuou com a redução de 50% no preço do erlotinibe que causou um impacto importante no custo de tratamento com esse medicamento. Com a ocorrência do aumento deste evento, o custo de tratamento com gefitinibe aumentou para R\$ 39.620,84 e continuou como tecnologia dominante em relação ao erlotinibe com RCEI de R\$ 12.212,52

#### 4. DISCUSSÃO

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

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

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

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

A descrição clinicodemográfica dos pacientes com CPNPC que possuem mutação no gene *EGFR*, apresentou perfil semelhante quanto a ocorrência na literatura. Os achados indicam uma maior população de mulheres e não fumantes (Roviello, 2015). Quanto a incidência desta mutação, encontra-se uma variação na literatura de 15% a 70%, a maior frequência é encontrada na população asiática, enquanto no Brasil os achados dessa mutação são aproximadamente 15% dos casos (Araújo, 2018). Com relação população negra e branca a diferença encontrada entre os grupos do erlotinibe e o gefitinibe não indica diferença de resposta para este tipo de mutação (Campbell et al., 2017). Dentre os tipos de mutação do gene *EGFR*, as clássicas (deleção no exon 19 e L858R) representam cerca de 80% dos casos, que corrobora com os achados do grupo do gefitinibe (Mitsudomi et Yatabe, 2010). O grupo do erlotinibe apresentou uma frequência inferior

das mutações clássicas e ocorrência de maior variação de outros genes mutados. Esse dado poderia ser explicado pelo aperfeiçoamento dos testes genéticos realizados na instituição ao longo dos anos (Cappuzzo, 2008).

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

Com relação a análise de sensibilidade pôde ser observado que mesmo que o preço do erlotinibe reduza 50% no mercado e aumente a frequência de eventos hematológicos e laboratoriais do grupo do gefitinibe, o erlotinibe ainda não passa a ser a tecnologia dominante.

O custo que mais impactou no tratamento foi o preço do medicamento, porém embora não significativo a diferença de efetividade entre os grupos do erlotinibe e gefitinibe 39% e 50%, respectivamente contribuiu para o gefitinibe ser mais custo-efetivo.

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

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



## 5. CONCLUSÃO

Ambas as tecnologias avaliadas apresentaram efetividade semelhante. No entanto, quanto ao desfecho de redução de dose por eventos adversos, associado a segurança, o gefitinibe obteve melhor resultado comparado ao erlotinibe. Portanto, o gefitinibe se mostrou não inferior ao erlotinibe em relação a sobrevida livre de progressão da doença, porém com melhor perfil de segurança. Considerando o tempo médio de dez meses de tratamento, o custo total de tratamento com o erlotinibe foi de R\$ 63.266,73 e, do gefitinibe R\$ 39.594,72 com uma RCEI de R\$ 147.964,44, que representa a economia no tratamento quando se escolhe o gefitinibe. A análise de sensibilidade continuou a demonstrar favorável ao uso do gefitinibe, considerando o aumento em 100% dos eventos hematológicos e laboratoriais e com o preço do erlotinibe reduzido à metade.

Apesar do Brasil ainda não ter um limiar definido, segundo parâmetros internacionais recomendados pela OMS, o gefitinibe seria custo-efetivo e no INCA, foi tecnologia dominante no tratamento ambulatorial de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células com mutações sensibilizantes ao *EGFR*.

## 6. REFERÊNCIAS

- Araujo, L. H., Baldotto, C., de Castro Jr, G., Katz, A., Ferreira, C. G., Mathias, C., ... & Martínez-Mesa11, J. Lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol*; 2018; 44(1):55-64.
- Campbell, J. D., Lathan, C., Sholl, L., Ducar, M., Vega, M., Sunkavalli, A., ... & Faris, N. Comparison of prevalence and types of mutations in lung cancers among black and white populations. *JAMA oncology*; 2017; 3(6): 801-809
- Capelozzi, V. L. Role of immunohistochemistry in the diagnosis of lung cancer. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*; 2009. 35(4): 375-382.
- Cappuzzo, F. EGFR FISH versus mutation: different tests, different end-points. *Lung cancer*, 60(2), 2008; 160-165.
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Piñeros, M.,... & Bray, F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*; 2018.
- Fukuoka, M., Wu, Y. L., Thongprasert, S., Sunpaweravong, P., Leong, S. S., Sriuranpong, V., ... & Duffield, E. L. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *Journal of clinical oncology*; 2011. 29(21), 2866-2874.
- Green, J. A., Bates, V., Greenhalgh, J., Boland, A., Jain, P., Dickson, R. C., ... & Vecchio, F. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2013;(2).
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de Contas Nacionais. PIB – per capita. Disponível em <<https://brasilemsintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita>> [Acesso em 08/03/2019].
- Lopes, G. L., VATTIMO, E. F. D. Q., & CASTRO JUNIOR, G. D. Identificação de mutações ativadoras no gene EGFR: implicações no prognóstico e no tratamento do carcinoma pulmonar de células não pequenas. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*; 2015.
- Machado, K. K., Katz, A., Buyse, M., & Saad, E. D. Sobrevida global e outros desfechos clínicos em câncer de mama: situação atual e controvérsias. *Revista da Associação Médica Brasileira*; 2010; 56(5), 514-516.
- Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2017.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica; 2014.
- Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS-SIGTAP; 2018.

Mitsudomi, T., & Yatabe, Y. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer. *The FEBS journal*; 2010; 277(2), 301-308.

Mok, T. S., Wu, Y. L., Thongprasert, S., Yang, C. H., Chu, D. T., Saijo, N., ... & Nishiwaki, Y. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine*; 2009;361(10), 947-957.

Novaes, F. T., Cataneo, D. C., Ruiz Júnior, R. L., Faveri, J. D., Michelin, O. C., & Cataneo, A. J. M. Câncer de pulmão: histologia, estágio, tratamento e sobrevida. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*; 2008; 595-600.

Paz-Ares, L., Soulières, D., Melezínek, I., Moecks, J., Keil, L., Mok, T., ... & Klughammer, B. Clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations: pooled analysis. *Journal of cellular and molecular medicine*; 2010;14(1-2), 51-69.

US Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0. *National Institutes of Health, National Cancer Institute*; 2017.

Roviello, G. The distinctive nature of adenocarcinoma of the lung. *OncoTargets and therapy*; 2015; 8, 2399.

Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., Vergnenegre, A., Massuti, B., Felip, E., ... & Porta, R. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*; 2012; 13(3), 239-246.

Secoli, S. R., Nita, M. E., Ono-Nita, S. K., & Nobre, M. Avaliação de tecnologia em saúde: II. A análise de custo-efetividade. *Arq Gastroenterol*; 2010; 329-333.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Erlotinibe para câncer de pulmão de células não pequenas; 2013

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Gefitinibe para câncer de pulmão de células não pequenas; 2013

World Health Organization. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. Cost-effectiveness thresholds. Disponível em <[http://www.who.int/choice/costs/CER\\_thresholds/en/index.htm](http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.htm)> [Acesso em 26/12/2017].

## 7. APEÊNDICES

APÊNDICE A – Procedimentos ambulatoriais considerados regulares na instituição para o cálculo de custo de tratamento de câncer de pulmão com erlotinibe e gefitinibe

<b>Procedimento</b>	<b>Custo unitário (R\$)</b>
<i>Consulta médica em atenção especializada</i>	10,00
<i>Hemograma completo</i>	4,11
<i>Dosagem de glicose</i>	1,85
<i>Dosagem de transaminases</i>	4,02
<i>Dosagem de creatinina</i>	1,85
<i>Dosagem de ureia</i>	1,85
<i>Dosagem de bilirrubina total e frações</i>	2,01
<i>Dosagem de sódio</i>	1,85
<i>Dosagem de cálcio</i>	1,85
<i>Dosagem de potássio</i>	1,85
<i>Dosagem de magnésio</i>	2,01
<i>Dosagem de fósforo</i>	1,85
<i>Dosagem de cloro</i>	1,85
<i>Dosagem de gamaglutamil transferase</i>	3,51
<i>Dosagem de proteínas totais e frações</i>	1,85
<i>Dosagem de desidrogenase láctica</i>	3,68
<i>Dosagem de fosfatase alcalina</i>	2,01
<i>Dosagem de albumina</i>	1,85
<i>Dosagem de ácido úrico</i>	1,85
<i>Dosagem de proteína C reativa</i>	9,25
<i>Ressonância magnética de crânio</i>	268,75
<i>Tomografia computadorizada de pelve/bacia/abdome inferior</i>	138,63
<i>Tomografia computadorizada de abdome superior</i>	138,63
<i>Tomografia computadorizada de tórax</i>	136,51
<i>Radiografia de tórax</i>	14,32
<i>Monitorização de pressão arterial</i>	10,00

Fonte: SIGTAP (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> - acesso em julho/2018)

APÊNDICE B – Frequência de eventos adversos e graus de severidade, agrupados por categorias e custos associados

CLÍNICOS						
Evento adverso	Erlotinibe		Custo por episódio	Gefitinibe		Custo por episódio
	Grau 1-2 % (n)			Grau 3-4 % (n)		
<i>Rash cutâneo</i>	60,7 (17)	50,0 (12)	7,20	21,6 (6)	4,2 (1)	49,36
<i>Náusea</i>	32,1 (9)	29,1 (7)	40,50	0	4,2 (1)	244,20
<i>Diarreia</i>	35,7 (10)	29,1 (7)	3,60	3,6 (1)	0	676,72
<i>Astenia</i>	17,9 (5)	33,3 (8)	0,00	0	0	0,00
<i>Vômito</i>	7,1 (2)	25,0 (6)	27,00	0	0	244,20
<i>Tosse</i>	28,6 (8)	12,5 (3)	88,80	0	4,2 (1)	0,00
<i>Hiporexia</i>	10,7 (3)	20,8 (5)	7,28	0	0	0,00
<i>Dispneia</i>	3,6 (1)	16,7 (4)	0,00	0	0	0,00
<i>Prurido</i>	7,1 (2)	20,8 (5)	15,00	0	0	0,00
<i>Dor torácica</i>	3,6 (1)	12,5 (3)	0,00	0	0	0,00
<i>Fadiga</i>	7,1 (2)	16,7 (4)	7,28	0	0	21,56
<i>Dor lombar</i>	7,1 (2)	0	16,80	0	0	0,00
<i>Conjuntivite</i>	10,7(3)	8,3 (2)	10,00	0	0	0,00
<i>Mucosite</i>	10,7(3)	8,3 (2)	6,60	0	0	0,00
<i>Anorexia</i>	3,6 (1)	8,3 (2)	0,00	0	0	0,00
<i>Epigaltrgia</i>	0	8,3 (2)	2,08	0	0	0,00
<i>Artralgia</i>	0	4,2 (1)	0,00	0	4,2 (1)	22,60
<i>Esofagite</i>	0	4,2 (1)	6,60	0	4,2 (1)	172,20
<i>Erisipela</i>	3,6 (1)	0	14,70	0	0	0,00
<i>Dor lombar</i>	0	0	16,80	0	0	0,00
<i>Mialgia</i>	7,1 (2)	4,2 (1)	30,04	0	0	0,00
<i>Parestesia</i>	7,1 (2)	4,2 (1)	0,00	0	0	0,00
<i>Paroníquia</i>	7,1 (2)	4,2 (1)	0,00	0	0	0,00
<i>Pneumonia</i>	0	4,2 (1)	54,10	0	0	0,00
<i>Constipação</i>	3,6 (1)	4,2 (1)	21,96	0	0	0,00
<i>Disfagia</i>	0	4,2 (1)	0,00	0	0	0,00
<i>Edema</i>	0	4,2 (1)	1,20	0	0	0,00
<i>Edema nodoso</i>	3,6 (1)	0	0,00	0	0	0,00
<i>Estomatite</i>	0	4,2 (1)	6,60	0	0	0,00
<i>Neuropatia</i>	3,6 (1)	4,2 (1)	104,40	0	0	0,00
<i>Paresia</i>	0	4,2 (1)	0,00	0	0	0,00
<i>Taquicardia</i>	0	4,2 (1)	0,00	0	0	0,00
<i>Tonteira</i>	3,6 (1)	4,2 (1)	0,00	0	0	0,00
<i>Sonolência</i>	0	4,2 (1)	0,00	0	0	0,00
<i>Onicodistrofia</i>	3,6 (1)	0	0,00	0	0	0,00
<i>Odinofagia</i>	3,6 (1)	0	0,00	0	0	0,00
<i>Otalgia</i>	0	8,3 (2)	0,00	0	0	0,00
<i>Xerostomia</i>	0	4,2 (1)	0,00	0	0	0,00

NOTA: Alguns eventos adversos aparecem com custo R\$ 0,00 porque não necessitam de intervenções farmacoterapêuticas, ou seja, foram manejados com suspensão temporária, redução de dose ou descontinuação do tratamento, ou porque não ocorreram e por isso seus custos não foram calculados. Fonte: prontuários médicos