

# Análise de impacto orçamentário prospectivo do teste rt-PCR para identificação de mutação do gene EGFR em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas

## *Prospective budget impact analysis of the rt-PCR test to identify EGFR gene mutations in patients with non-small cell lung cancer*

Mario Jorge Sobreira da Silva<sup>1</sup> (Orcid: 0000-0002-0477-8595), Isabela de Pinho Pestana<sup>1</sup> (Orcid: 0000-0002-2410-5179), Wilson Follador<sup>2</sup> (Orcid: 0000-0002-9055-6349), Annemeri Livinalli<sup>3</sup> (Orcid: 0000-0003-2091-9113)

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil.

<sup>3</sup> Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, Ministério da Saúde – Jundiaí, São Paulo, Brasil.

Autor correspondente:

Mario Jorge Sobreira da Silva. Instituto Nacional de Câncer, Rua Marquês de Pombal, 125 – Centro, 20230-240, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.  
E-mail: mario.silva@inca.gov.br.

Como citar este artigo:

Sobreira-da-Silva MJ, Pestana IP, Follador W, Livinalli A. Análise de impacto orçamentário prospectivo do teste rt-PCR para identificação de mutação do gene EGFR em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas. JAFF [Internet]; 2024; 9(3): 10.22563/2525-7323.2024.v9.n.3. p.5-12

Recebido em 29/09/2023.

Aceito para publicação em 23/02/2024.

### RESUMO

**Objetivo:** estimar o impacto orçamentário com a incorporação do teste rt-PCR para identificação da mutação no EGFR em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) no Sistema Único de Saúde (SUS). **Método:** foi realizada uma modelagem determinística, considerando um horizonte temporal de 5 anos (2023-2027). A população elegível foi estimada com base na análise da demanda de população aferida diagnosticada com CPCNP avançado ou metastático, e tratada com quimioterapia no SUS, entre 2015-2021. Os dados foram obtidos da base de dados do Sistema de Informação Ambulatorial (SIA-SUS). Considerou-se no cálculo apenas o custo direto do teste rt-PCR. Estimou-se uma taxa de difusão da tecnologia em dois cenários. As incertezas atribuídas ao modelo foram testadas na análise de sensibilidade, aplicando-se variação de 25% para mais e para menos. **Resultados:** entre 2015-2021, 40.857 indivíduos com CPCNP foram tratados com quimioterapia no SUS. A população elegível a ser submetida ao teste de rt-PCR, no período de 2023-2027, foi estimada em 31.918 indivíduos. O impacto orçamentário acumulado em cinco anos de uma possível adoção da tecnologia foi de R\$ 23.186.140,03 no cenário alternativo 1, e de R\$ 38.301.950,72 no cenário alternativo 2. Na análise de sensibilidade estimou-se um orçamento incremental de R\$ 17.389.605,03 para o melhor cenário e de R\$ 47.877.438,40 para o pior. **Conclusão:** A análise demonstrou que a incorporação do teste rt-PCR pode ser factível ao sistema de saúde, favorecendo o uso racional dos inibidores de tirosina quinase erlotinibe e gefitinibe.

**Palavras-chave:** Análise de Impacto Orçamentário de Avanços Terapêuticos; Genes Codificadores dos Receptores de Fator de Crescimento Epidérmico; Câncer de Pulmão; Sistema Único de Saúde.

### ABSTRACT

**Objective:** to estimate the budgetary impact of incorporating the rt-PCR test for identifying EGFR mutations in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) into the Brazilian Unified Health System (SUS). **Method:** deterministic modeling was carried out, considering a 5-year time horizon (2023-2027). The eligible population was estimated based on the analysis of the demand of the measured population diagnosed with advanced or metastatic NSCLC and treated with chemotherapy in the SUS between 2015-2021. The data was obtained from the Outpatient Information System (SIA-SUS) database. Only the direct cost of the rt-PCR test was considered in the calculation. A technology diffusion rate was estimated in two scenarios. The uncertainties attributed to the model were tested in the sensitivity analysis, applying a variation of plus or minus 25%. **Results:** between 2015-2021, 40,857 individuals with NSCLC were treated with chemotherapy in the SUS. The population eligible to undergo rt-PCR testing in the 2023-2027 period was estimated at 31,918 individuals. The budgetary impact of a possible adoption of the technology was R\$ 23,186,140.03 in alternative scenario 1, and R\$ 38,301,950.72 in alternative scenario 2. The sensitivity analysis estimated an incremental budget of R\$ 17,389,605.03 for the best scenario and R\$ 47,877,438.40 for the worst. **Conclusion:** the analysis showed that incorporating the rt-PCR test could be feasible for the health system, favoring the rational use of the tyrosine kinase inhibitors erlotinib and gefitinib. **Keywords:** Budget Impact Analysis of Therapeutic Advances; Epidermal Growth Factor Receptor Coding Genes; Lung Cancer; Unified Health System.

## Introdução

O câncer de pulmão (CP) é a segunda neoplasia mais incidente no mundo, com 2,2 milhões de casos (11,4%) diagnosticados em 2020, sendo a neoplasia com o maior índice de mortalidade (18%).<sup>1</sup> No Brasil, de acordo com a estimativa do INCA de 2023, o CP corresponde à terceira neoplasia mais incidente em homens, com 18.020 casos (7,5%), e a quarta mais incidente em mulheres com 14.540 casos (6,0%).<sup>2</sup>

O CP apresenta etiologia diversa, com dois principais tipos histológicos: pequenas células e células não-pequenas (CPCNP), compreendendo 15% e 85% dos cânceres de pulmão, respectivamente.<sup>3</sup> A maioria dos pacientes descobrem a doença em estágio avançado (IIIb) e/ou metastático (IV) devido ao diagnóstico tardio, sendo a sobrevida em 5 anos próxima de 4%.<sup>1</sup>

As primeiras alterações genômicas relatadas, mostrando sensibilidade às terapias alvo específicas no adenocarcinoma pulmonar, foram mutações no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e rearranjos da quinase de linfoma anaplásico (ALK). Posteriormente, outras mutações foram identificadas como novos alvos terapêuticos, dentre elas, mutações do proto-oncogene B-Raf (BRAF), e rearranjos do proto-oncogene de tirosina quinase ROS (ROS1) e do receptor de tirosina quinase neurotrófico tipo 1 (NTRK).<sup>4</sup>

O EGFR é um receptor de tirosina quinase (TK), cuja sinalização tem importante papel na manutenção e crescimento dos tecidos epiteliais. A superexpressão decorrente de mutação do gene EGFR está associada com a patogênese, proliferação, invasão e metástase de vários tumores sólidos, incluindo CPCNP. Esta superexpressão é observada em cerca de 88% dos casos de CPCNP avançado.<sup>5</sup>

No Brasil, erlotinibe e gefitinibe estão entre os fármacos que compõem a classe terapêutica de inibidores de tirosina quinase EGFR, que foram incorporados ao rol de tratamento do Sistema Único de Saúde (SUS) em 2013, após recomendação favorável da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC).<sup>6-7</sup> No entanto, a testagem molecular para identificar a mutação e assim, tornar o paciente elegível ao tratamento, ainda não foi incorporada ao rol de procedimentos disponíveis no SUS, sendo um entrave ao acesso de pacientes a essas tecnologias.<sup>8</sup>

## Objetivo

O presente estudo se propôs a realizar uma análise do impacto orçamentário com a incorporação do teste rt-PCR para identificação da mutação no EGFR, e assim elencar pacientes viáveis ao tratamento com os medicamentos erlotinibe e gefitinibe, já incorporados ao SUS, uma vez que é necessário maior esforço para garantir o acesso da população brasileira a um tratamento comprovadamente mais efetivo.

## Método

Para a condução desta análise de impacto orçamentário foram utilizadas as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde<sup>9</sup> na perspectiva do SUS, em um horizonte temporal de cinco anos.

Os testes moleculares variam desde os mais simples até os altamente complexos. Testes simples são desenvolvidos para detectar um tipo de mutação em um determinado gene ou, em alguns casos, detectar as alterações mais comuns em um ou dois genes. Testes complexos, principalmente os testes de sequenciamento de próxima geração (NGS) conseguem detectar simultaneamente múltiplas alterações genéticas.<sup>10-11</sup>

Os testes variam amplamente nas informações que fornecem e na sensibilidade, especificidade, abrangência, requisitos de tecido e tempos de resposta. Testes para mutações pontuais, inserções ou deleções são geralmente baseados em DNA extraído de tecido tumoral. Para este fim, existem numerosos métodos baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR).<sup>10-11</sup>

Esta análise de impacto orçamentário foi desenvolvida com base em informações do teste rt-PCR, em razão de ser uma tecnologia de baixo custo em comparação aos testes complexos e pelo fato de já existir capacidade instalada no Brasil para realização do teste.

## População alvo Pacientes com CPCNP

Os dados para estimar a população elegível foram obtidos do Sistema de Informação Ambulatorial (SIA/DATASUS), por meio dos arquivos referentes ao subsistema AQ – APAC de Quimioterapia. Esses

arquivos foram processados através do aplicativo TABWIN para a extração de tabelas. A extração dos dados foi realizada, inicialmente, com o uso das classes do CID-10, aplicando-as ao campo “ap\_cidpri” (CID principal) para filtrar todos os registros de casos atendidos pelo SUS, posicionado no grupo C34 – Neoplasia Maligna dos Brônquios e dos Pulmões.

Na sequência, aplicou-se o filtro com o código de procedimento registrado no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) – 0304020214 – QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS AVANÇADO. Desta forma, foram obtidas as Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) emitidas para essa indicação clínica no período de 2015 a 2021. Em seguida, foram realizados filtros que possibilitassem a identificação de potenciais pacientes elegíveis. Inicialmente foram selecionadas apenas as APAC tipo 1, sendo excluídas as de continuidade. Foram então selecionados os primeiros registros de quimioterapia para o tratamento de CP de cada Cartão Nacional de Saúde (CNS) codificado (variável “AP\_CNPCN”), ordenando pelo registro mais antigo, identificado pela data de início do tratamento (“AQ\_DTINTR”) e pela data de realização do procedimento (variável “AP\_CMP”). Pacientes duplicados foram excluídos.

Assim, obteve-se a população atendida no SUS no período que deveriam ter realizado o teste de mutação do EGFR. Para verificar se havia crescimento linear neste período, aplicou-se o modelo de regressão, no qual verificou-se crescimento variável. Aplicou-se então o modelo de regressão polinomial para estimar a população elegível à realização do teste rt-PCR para identificação de mutação no EGFR no período de 2023 a 2027.

## Custos

Neste estudo aplicou-se apenas o custo da aquisição do teste rt-PCR, pois assumiu-se a premissa de que os laboratórios especializados já existem e teriam capacidade instalada necessária para a realização do teste, não havendo a necessidade de aquisição de equipamentos ou ampliação de mão de obra.

Para o custo considerou-se a realização de um teste por paciente. O valor utilizado foi obtido do

portal de compras públicas, pregão nº 37, realizado em 2023, o qual corresponde a uma compra efetuada pelo Instituto Nacional de Câncer no valor de R\$ 1.200,00.<sup>12</sup>

## Cenários

Para o cenário atual foi considerado o quantitativo total de pacientes elegíveis ao teste, mas que não o realizam, ou que o fazem com o uso de recursos privados (por exemplo, uso de voucher fornecido pela indústria farmacêutica). Como o código do procedimento não é disponível, atualmente no SIGTAP, não foi possível verificar se algum estabelecimento habilitado pelo SUS já realiza o teste, qual a quantidade de pacientes testados e qual o custo existente para o sistema público de saúde. Assim, considerou-se que, no cenário atual, 100% dos pacientes não realizam o teste pelo SUS, com custo zero para o sistema.

Para o cenário alternativo 1, haveria a incorporação do teste com uma taxa de difusão inicial de 20% e aumento gradativo anual, arbitrário, de 20%. Este aumento gradativo seria resultado de uma possível ampliação da rede de atendimento, sendo então, o cenário mais modesto.

Em um segundo cenário alternativo 2, haveria a incorporação do teste com uma taxa de difusão mais agressiva, iniciando com 100% dos pacientes realizando o teste desde o primeiro ano da incorporação, partindo da premissa que já há uma demanda estabelecida pela incorporação dos tratamentos. A taxa de difusão permaneceria em 100% ao longo dos anos, visto que, apesar da existência de outros tipos de teste para a mesma finalidade, o rt-PCR é menos oneroso.

## Análise de sensibilidade

As incertezas atribuídas aos parâmetros do modelo foram testadas na análise de sensibilidade. O parâmetro escolhido para variar na análise determinística foi o preço de aquisição do rt-PCR, visto que existem diferentes fornecedores e marcas do teste. Aplicou-se a variação de 25% para mais e para menos, conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas para análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde.<sup>9</sup>

## Resultados

A população que iniciou quimioterapia, como primeira linha de tratamento, para CPCNP avançado ou metastático no Sistema Único de Saúde foi de 40.857 indivíduos. A Tabela 1 apresenta o número de novos usuários por ano.

**Tabela 1.** Número de indivíduos em início de quimioterapia, como primeira linha de tratamento, para o câncer de pulmão de células não pequenas no Sistema Único de Saúde, no período de 2015-2021

| Ano  | Usuários em quimioterapia |
|------|---------------------------|
| 2015 | 5.516                     |
| 2016 | 5.558                     |
| 2017 | 5.988                     |
| 2018 | 5.763                     |
| 2019 | 6.041                     |
| 2020 | 5.955                     |
| 2021 | 6.036                     |

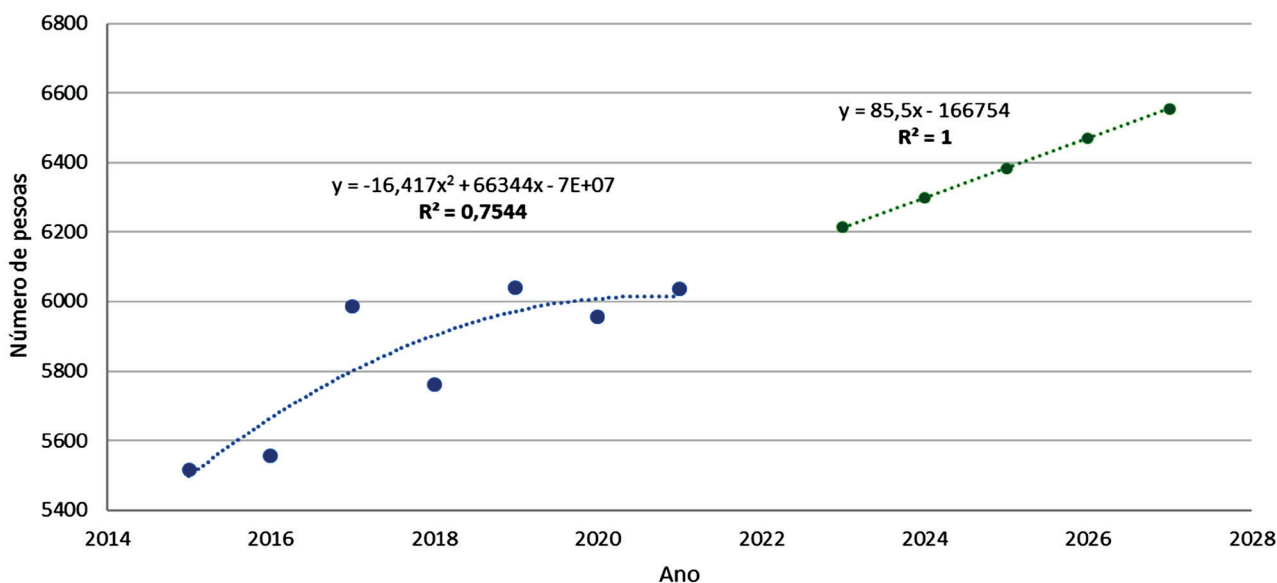
A população elegível a ser submetida ao teste de rt-PCR, no período de 2023 até 2027, foi estimada em 31.918 novos indivíduos. O valor do coeficiente de correlação polinomial para a série histórica (2015-2021) foi de  $R^2 = 0,7544$ . Após os devidos ajustes, a estimativa do coeficiente de correlação para a série estimada foi de  $R^2 = 1,0$  (Figura 1).

O impacto orçamentário decorrente de uma possível adoção do teste rt-PCR para identificação da mutação no gene EGFR em pacientes diagnosticados com CPCNP, no âmbito do SUS, considerando um horizonte temporal de 5 anos, é apresentado na Tabela 2. A estimativa de impacto orçamentário total acumulado em cinco anos para o período considerando o cenário alternativo 1 foi de R\$ 23.186.140,03, e para o cenário alternativo 2 foi de R\$ 38.301.950,72.

A análise de sensibilidade determinística da alternativa 1, com melhor e pior cenário, é demonstrada na Figura 2. No melhor cenário, o impacto orçamentário em 5 anos foi estimado em R\$ 17.389.605,03, e no pior em R\$ 28.982.675,04.

A Figura 3 apresenta a análise de sensibilidade determinística da alternativa 2. Nesta condição, o impacto orçamentário em 5 anos do melhor cenário foi estimado em R\$ 28.726.463,04, e do pior em R\$ 47.877.438,40.

**Figura 1.** Demanda aferida, retrospectivamente (2015-2021), e população elegível estimada, prospectivamente (2023-2027), para uso do teste rt-PCR para identificação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em pacientes diagnosticados com câncer de pulmão de células não pequenas, no âmbito do Sistema Único de Saúde



## Discussão

Na análise realizada foi possível observar um aumento da população diagnosticada, com CPNPC avançado ou metastático, e tratada com quimioterapia em primeira linha de tratamento. A estimativa de casos para o período de 2023-2027, também, demonstrou-se crescente, ratificando a necessidade de adoção de estratégias de diagnóstico molecular, no âmbito do SUS, que permitam a seleção do tratamento mais adequado aos pacientes. A análise dos

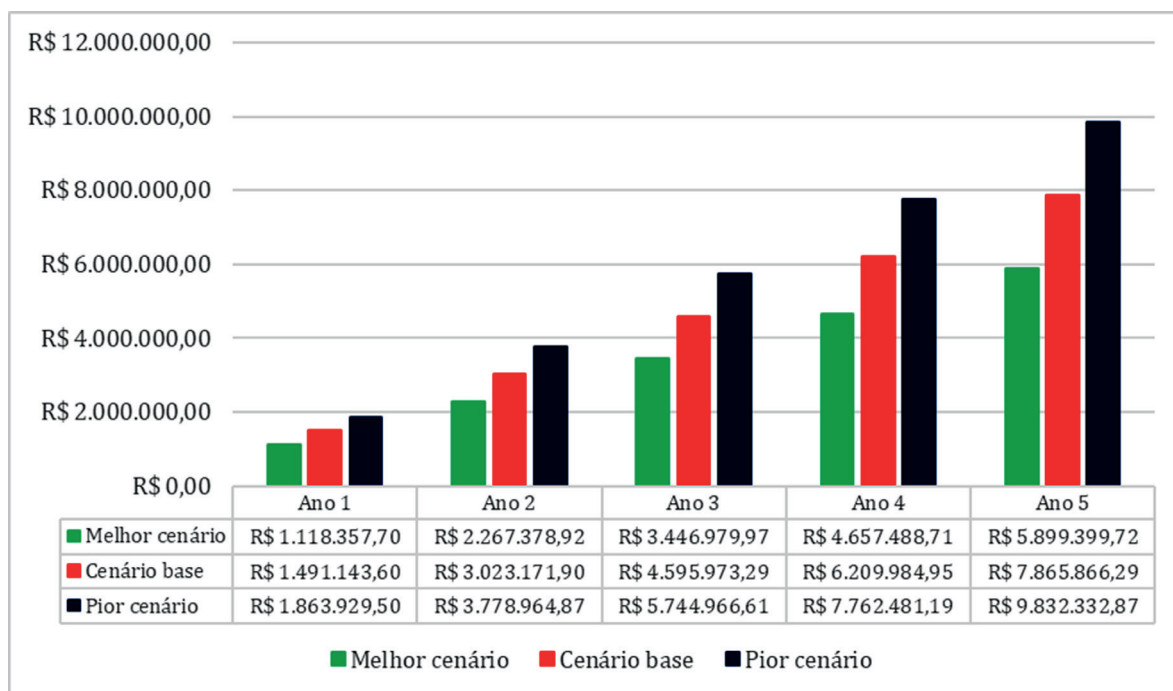
cenários demonstrou que a incorporação do teste rt-PCR pode ser factível ao sistema de saúde, favorecendo o uso racional dos inibidores de tirosina quinase erlotinibe e gefitinibe, à semelhança da incorporação, em 2019, dos testes de reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa (RTPCR) qualitativa e quantitativa (RT-qPCR) e hibridização in situ (ISH) para o diagnóstico e monitoramento da leucemia mieloide crônica (LMC) e da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo (LLA Ph+).<sup>13</sup>

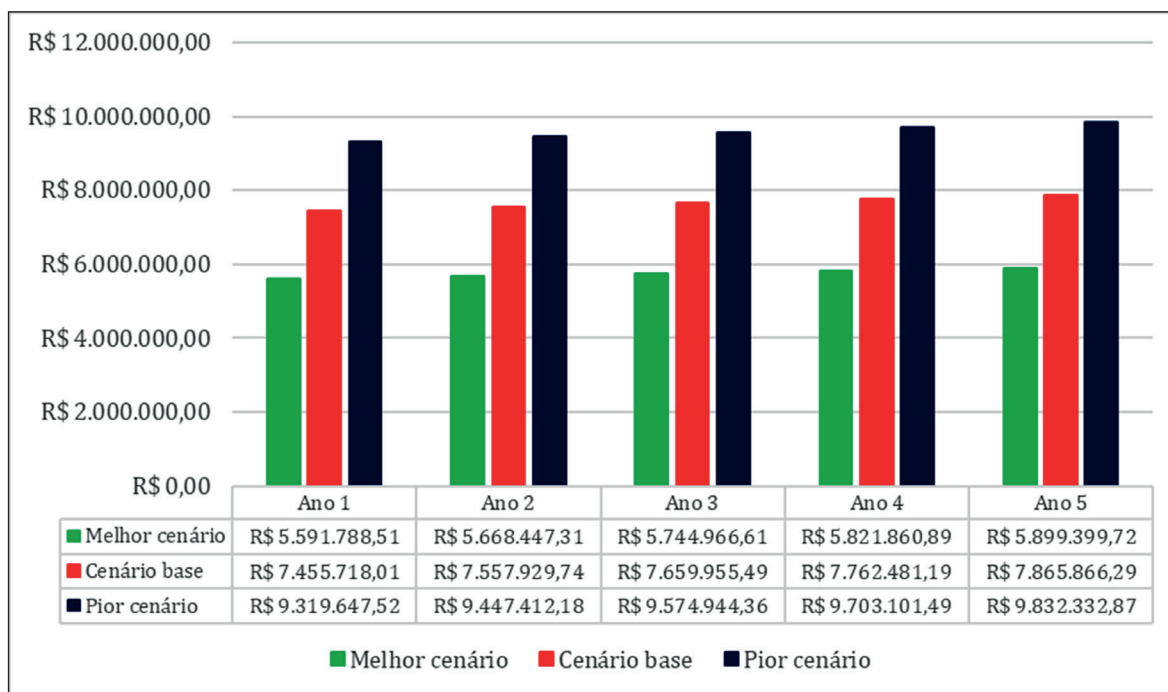
**Tabela 2.** Estimativa de Impacto Orçamentário da adoção do teste rt-PCR para identificação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em pacientes diagnosticados com câncer de pulmão de células não pequenas, no âmbito do Sistema Único de Saúde

| Ano   | População elegível | Impacto orçamentário (cenário base) (R\$) | Cenário Alternativo 1 |                      | Cenário Alternativo 2 |                      |
|-------|--------------------|---|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
|       |                    |   | Taxa de Difusão       | IO Incremental (R\$) | Taxa de Difusão       | IO Incremental (R\$) |
| Ano 1 | 6.213              | 0,00                                      | 20%                   | 1.491.143,60         | 100%                  | 7.455.718,01         |
| Ano 2 | 6.298              | 0,00                                      | 40%                   | 3.023.171,90         | 100%                  | 7.557.929,74         |
| Ano 3 | 6.383              | 0,00                                      | 60%                   | 4.595.973,29         | 100%                  | 7.659.955,49         |
| Ano 4 | 6.469              | 0,00                                      | 80%                   | 6.209.984,95         | 100%                  | 7.762.481,19         |
| Ano 5 | 6.555              | 0,00                                      | 100%                  | 7.865.866,29         | 100%                  | 7.865.866,29         |
| Total | 31.918             | 0,00                                      | ----                  | 23.186.140,03        | ----                  | 38.301.950,72        |

Legenda: IO: Impacto Orçamentário

**Figura 2.** Análise de sensibilidade do cenário alternativo 1



**Figura 3.** Análise de sensibilidade do cenário alternativo 2

O sequenciamento do gene EGFR com testes de reação em cadeia da polimerase (PCR) é o método mais amplamente utilizado para identificar mutação de EGFR. Esse teste tem sido reconhecido como um importante teste a ser realizado ao diagnóstico, em pacientes com CPCNP, e assim definir pacientes elegíveis ao tratamento com gefitinibe ou erlotinibe, evitando que estes inibidores de tirosina quinase sejam prescritos para pacientes sem a mutação, eximindo o sistema de saúde de gastos desnecessários.<sup>14</sup>

O Colégio Americano de Patologistas, a Associação Internacional para o Estudo do Câncer de Pulmão (IASLC) e a Associação de Patologia Molecular (AMP), recomendam a realização de teste EGFR e ALK, juntamente com ROS1, HER2, MET, BRAF, KRAS e RET, em todos os pacientes com CPCNP.<sup>10</sup>

No entanto, uma pesquisa global da IASLC sobre a realização destes testes moleculares no CP revelou que entre 102 países participantes de cinco regiões geográficas (Ásia, Europa, América Latina, Estados Unidos/Canadá), a maioria dos 2.537 participantes relataram que menos da metade dos pacientes realizavam testes moleculares, sendo EGFR, ALK e ROS1 os três principais testes moleculares solicitados. As cinco barreiras apontadas em todas as regiões, incluíram o custo dos testes moleculares,

a qualidade do tecido/padrões do teste, a acessibilidade, a sensibilização e o tempo de resposta para os testes.<sup>15</sup>

No Brasil, em um estudo com dados obtidos de um banco de dados com 11.684 pacientes com CPCNP, atendidos em serviços públicos ou privados, no período de 2011 a 2016, verificou-se que somente 38% dos pacientes foram testados para mutação em EGFR (76% no setor privado, 24% no serviço público).<sup>15</sup> Tais dados evidenciaram a escassez de testes para identificação de mutação EGFR no país, a grande disparidade entre os serviços públicos e privados, e que o acesso ao teste deve ser ampliado a fim de melhorar as taxas de sobrevivência no CP em nível nacional.

Nesse mesmo estudo, os pesquisadores realizaram no período de 2011 a 2013 o teste de mutação em EGFR em amostras recebidas de 3.364 pacientes, e detectaram a mutação em 25,5% (n=857) das amostras,<sup>16</sup> corroborando com outro estudo realizado no período de 2013 a 2018, onde foram realizados 513 testes de mutação em EGFR com pacientes brasileiros, para os quais a mutação foi detectada em 22,5% dos pacientes.<sup>4</sup>

Com base nesta frequência de mutação na população brasileira, ao analisar os dados de uso dos me-

dicamentos erlotinibe e gefitinibe após incorporação no SUS, no período de 2014 a 2021, a quantidade de pacientes que recebeu o medicamento ficou cerca de 50% abaixo do que seria o esperado, se considerarmos que neste período um total de 342.271 indivíduos diagnosticados com CPNPC avançado ou metastático foram tratados com quimioterapia em primeira linha.<sup>17</sup> Um dos motivos para esta baixa utilização dos medicamentos pode ser a não realização do teste. Assim, pode-se inferir que a incorporação do teste rt-PCR poderia impactar na ampliação do uso destes medicamentos.

Embora neste momento o teste rt-PCR se mostre como uma necessidade ainda não atendida, é crucial a atenção a outras alterações moleculares que ocorrem no tumor, elencadas anteriormente como recomendação dos especialistas em patologia. Assim, deve-se considerar a possibilidade de incorporação de outros testes, ou testes multi-genes que sejam indicados para nortear escolhas terapêuticas.

Cabe destacar que o *market share*, que corresponde à taxa de difusão e incorporação da tecnologia no mercado, em análises de impacto orçamentário baseado em dados de vida real deve considerar o quanto de conhecimento que os profissionais de saúde já tem sobre a nova tecnologia e a sua possibilidade de extensão do uso corrente, como fatores determinantes da velocidade de incorporação.<sup>18</sup> Com base nesses pressupostos, na presente análise, partiu-se do princípio de que o conhecimento, por parte dos profissionais de saúde, da importância do uso do teste rt-PCR para identificação da mutação no EGFR é alta e que já existe capacidade instalada que permita rápida ampliação do uso da tecnologia no Brasil.

Os valores de impacto orçamentário apresentados nesta análise precisam ser considerados com cautela, visto que os cálculos foram baseados no custo de um único tipo e marca de teste, e que a população foi estimada por regressão.

## Conclusão

A estimativa de impacto orçamentário total para o período considerando um cenário mais modesto, com taxa de difusão de 20% ao ano, foi de aproximadamente R\$ 23 milhões em 5 anos e para um cenário mais agressivo, com difusão de 100%, o impacto in-

cremental estimado foi de aproximadamente R\$ 38 milhões.

## Contribuições dos autores

MJSS: concepção e planejamento do estudo e na análise e interpretação dos dados; IPP: investigação e interpretação dos dados; WF: planejamento do estudo e na análise e interpretação dos dados; AL: concepção e planejamento do estudo e na análise e interpretação dos dados; Todos os autores contribuíram na redação e/ou revisão crítica e aprovação final da versão do manuscrito.

## Conflitos de interesse

Os autores não possuem conflitos de interesse relacionados ao presente trabalho.

## Revisores responsáveis

Bruno Salgado Riveros e Ludmilla Gargano.

## Referências

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et. al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clin* 2021; 71:209–49.
2. Santos MO, Lima FCS, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LM, Cancela MC, Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Rev. Bras. Cancerol* 2023; 69:3700.
3. Bender E. Epidemiology: The dominant malignancy. *Nature* 2014; 513:S2–S3.
4. Mascarenhas E, Gelatti AC, Araújo LH, Baldotto C, Mathias C, Zukin M, et. al. Comprehensive genomic profiling of Brazilian non-small cell lung cancer patients (GBOT 0118/LA-COG0418). *Thoracic Cancer* 2021;12(5):580–7.
5. Abdelgalil A, Al-Kahtani H, Al-Jenoobi F. Erlotinib. Profiles of drug substances, excipients, and related methodology. Academic Press, 2020.
6. Brasil. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 62. Gefitinibe para câncer de pulmão de células não pequenas em primeira linha. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

- Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, 2013.
7. Brasil. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 63. Erlotinibe para câncer de pulmão de células não pequenas. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, 2013.
  8. Aguiar Jr P, Roitberg F, Lopes Jr G, Giglio AD. Diferentes modelos para avaliar a relação custo-efetividade de inibidores de tirosina quinase do EGFR no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células metastático no contexto do Sistema Único de Saúde. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2020; ;46(4):e20180255.
  9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
  10. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et. al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2018; 142(3):321-46.
  11. Pennell NA, Arcila ME, Gandara DR, West H. Biomarker testing for patients with advanced non-small cell lung cancer: real-world issues and tough choices. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2019; 39:531-42.
  12. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Ata de realização do pregão eletrônico n.º 00037/2023. Disponível em: [http://comprasnet.gov.br/livre/Pregao/AtaEletronico.asp?co\\_no\\_uasg=250052&uasg=250052&numprp=372023&codigoModalidade=5&Seq=1&f\\_lstSrp=T&f\\_Uf=&f\\_numPrp=372023&f\\_coduasg=&f\\_codMod=5&f\\_tpPregao=E&f\\_lstICMS=T&f\\_dtAberturaIni=&f\\_dtAberturaFim=](http://comprasnet.gov.br/livre/Pregao/AtaEletronico.asp?co_no_uasg=250052&uasg=250052&numprp=372023&codigoModalidade=5&Seq=1&f_lstSrp=T&f_Uf=&f_numPrp=372023&f_coduasg=&f_codMod=5&f_tpPregao=E&f_lstICMS=T&f_dtAberturaIni=&f_dtAberturaFim=). Acesso em 20 setembro 2023.
  13. Brasil. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 475. Reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa (RT-PCR) qualitativa e quantitativa (RT-qPCR) e Hibridização in situ (ISH) para o diagnóstico e monitoramento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e da Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo (LLA Ph+). Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, 2019.
  14. Medical Advisory Secretariat. Epidermal Growth Factor Receptor Mutation (EGFR) Testing for Prediction of Response to EGFR-Targeting Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Drugs in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: An Evidence-Based Analysis. Ontario health technology assessment series 2010; 10(24):1–48.
  15. Smeltzer MP, Wynes MW, Lantuejoul S, Soo R, Ramalingam SS, Varella-Garcia M, et. al. The International Association for the Study of Lung Cancer global survey on molecular testing in lung cancer. *J Thorac Oncol* 2020; 15:1482–96.
  16. Palacio S, Pontes L, Prado E, Arshad J, Ali R, Piha T, et. al. EGFR Mutation Testing: Changing Patterns of Molecular Testing in Brazil. *The oncologist* 2019; 24(4): e137–41.
  17. Sobreira-da-Silva MJ, Pestana IP, Follador W, Livinalli A. Análise do impacto orçamentário retrospectivo de Erlotinibe e Gefitinibe para câncer de pulmão de células não pequenas no contexto do Sistema Único de Saúde. *J Assis Farmaceutica Farmacoeconomia* 2023; 8(Suppl. 2); 10.22563/2525-7323.2023.v1.s2.p.127.
  18. Costa MGSD, Luna LC, Leite PHADC, Tura BR, Pinto M, Santos M. Revisão e proposta para atualização da diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário de tecnologia em saúde para o SUS. *J Bras Econ Saúde* 2019; 11(1): 73-86.

