UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ARTES, CIÊNCIAS E HUMANIDADES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM DE SISTEMAS COMPLEXOS

CARLOS HENRIQUE BOTELHO

**Modelagem computacional para avaliação econômica do tratamento de pacientes com
câncer de mama HER2 positivo**

São Paulo

2018

CARLOS HENRIQUE BOTELHO

**Modelagem computacional para avaliação econômica do tratamento de pacientes com
câncer de mama HER2 positivo**

Dissertação apresentada à Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Modelagem de Sistemas Complexos.

Versão corrigida contendo as alterações solicitadas pela comissão julgadora em 23 de maio de 2018. A versão original encontra-se em acervo reservado na Biblioteca da EACH/USP e na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD), de acordo com a Resolução CoPGr 6018, de 13 de outubro de 2011.

Área de Concentração:

Sistemas Complexos

Orientador:

Profa. Dra. Flávia Mori Sarti

Co-orientador:

Dra. Maria Del Pilar Estevez Diz

São Paulo

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Universidade de São Paulo. Escola de Artes, Ciências e Humanidades. Biblioteca)
CRB 8 -4936

Botelho, Carlos Henrique

Modelagem computacional para avaliação econômica do tratamento de pacientes com câncer de mama HER2 positivo / Carlos Henrique Botelho ; orientadora Flávia Mori Sarti ; coorientadora Maria Del Pilar Estevez Diz. – 2018.

66 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Modelagem de Sistemas Complexos, Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo.
Versão corrigida.

1. Economia da saúde - Simulação computacional. 2. Neoplasias mamárias -Tratamento - Aspectos econômicos. 3. Sistema Único de Saúde. 4. Sistemas dinâmicos. I. Sarti, Flávia Mori, orient. II. Diz, Maria Del Pilar Estevez, coorient. III. Título.

CDD 22.ed.– 362.1011

Nome: BOTELHO, Carlos Henrique

Título: Modelagem computacional para avaliação econômica do tratamento de pacientes com câncer de mama HER2 positivo

Dissertação apresentada à Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências do Programa de Pós-Graduação em Modelagem de Sistemas Complexos.

Área de Concentração:

Sistemas Complexos

Aprovado em: 23/05/2018

Banca Examinadora

Profa. Dra.	Evelinda Marramon Trindade	Instituição:	INCOR - USP
-------------	----------------------------	--------------	-------------

Prof. Dr.	José Ruben de Alcântara Bonfim	Instituição:	Instituto de Saúde - SP
-----------	--------------------------------	--------------	-------------------------

Prof. Dr.	Alexandre Ferreira Ramos	Instituição:	EACH - USP
-----------	--------------------------	--------------	------------

Dedico esse trabalho aos meus pais e aos meus irmãos pelo apoio e incentivo.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa. Dra. Flávia Mori Sarti pelo apoio, direcionamento e contribuições no aperfeiçoamento deste projeto.

À minha co-orientadora Dra. Maria Del Pilar Estevez Diz pelas explicações detalhadas sobre o câncer de mama HER2 positivo, apoio e contribuições no desenvolvimento deste projeto.

À Dra. Evelinda Marramon Trindade pelo incentivo, apoio e compartilhamento do seu conhecimento.

Ao Dr. Jeffrey S. Hoch pelas aulas de Avaliação Econômica em Saúde e plano de estudo para guiar esse projeto.

Ao Prof. Dr. Alexandre Ferreira Ramos pelo incentivo, apoio e contribuições na finalização desse projeto.

Ao Dr. José Ruben de Alcântara Bonfim pelo apoio e incentivo para estudar o impacto orçamentário dos medicamentos oncológicos no Sistema Único de Saúde (SUS).

Ao Ivo Bucaresky pelas informações para estimativa de preços de mercado dos medicamentos e discussões em relação ao tema.

Aos professores Dr. Fernando Fagundes Ferreira, Dr. Camilo Rodrigues Neto, Dr. José Ricardo Gonçalves de Mendonça, Dra. Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre, Dr. Esteban Tuesta, Dr. Carlos de Brito Pereira pelas contribuições durante o desenvolvimento desse projeto.

Ao Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Dra. Rossana López e Dr. Alessandro Campolina do Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ICESP), Lara Zimmermann, Ana Paula Brandão e Sirleide Lira pelas contribuições durante o projeto.

Ao Instituto de Saúde (IS), Dra. Tereza S. Toma e Patrícia N. Martins (ATS - IS).

À Coordenação de Aperfeiçoamentos de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudo concedida durante a realização deste projeto.

Aos colegas da Escola de Artes, Ciências e Humanidades (EACH – USP) pelas reflexões e contribuições deste projeto.

À Valéria Vilhena (Biblioteca/FM-USP) pela colaboração durante esse projeto.

À Sandra Tokarevicz (Biblioteca/EACH-USP) pela colaboração.

Aos amigos Beatriz C. F. Vedovato, Fábio T. Reale, Marcus V. C. Teixeira e Bartira Gorgulho pelo apoio e contribuições durante o projeto.

RESUMO

BOTELHO, Carlos Henrique. **Modelagem computacional para avaliação econômica do tratamento de pacientes com câncer de mama HER2 positivo**. 2018. 66 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Escola de Artes Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018. Versão Corrigida.

O câncer é atualmente a segunda maior causa de mortalidade no mundo, depois das doenças cardiovasculares. A prevalência de câncer em países em desenvolvimento tem alcançado patamares próximos à registrada em países desenvolvidos. No caso do câncer de mama, há evidências crescentes quanto à influência de inovações em tratamentos oncológicos na chance de sobrevivência de pacientes após diagnóstico e tratamento, assim como em termos de redução do risco de reincidência e melhoria da qualidade de vida durante tratamento. A avaliação de tecnologias em saúde constitui importante instrumento para alocação racional dos recursos escassos em saúde, especialmente no apoio ao cumprimento dos princípios do Sistema Único de Saúde quanto à equidade, integralidade e universalidade no atendimento em saúde da população brasileira. O presente trabalho tem como objetivo geral efetuar uma análise de custo-efetividade no tratamento de pacientes com câncer de mama HER2 positivo inicial e localmente avançado no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Os resultados da simulação computacional apontam razão custo-efetividade favorável à quimioterapia adjuvante com trastuzumabe somente caso seja adotado limiar acima de três vezes valor do Produto Interno Bruto (PIB) per capita brasileiro por anos de vida ganhos ou anos de vida ganhos ajustados por qualidade de vida. O presente estudo encontrou resultados similares ao *Herceptin Adjuvant* (HERA), em que quimioterapia adjuvante com trastuzumabe reduziu recorrência e, particularmente, recorrência à distância, porém a sobrevida global apresentou um acréscimo modesto. Contudo, ainda é necessária extensão da investigação proposta, preferencialmente por meio de avaliação de prontuários de pacientes na rotina em prática clínica que utilizam quimioterapia adjuvante com trastuzumabe.

Palavras-chave: Economia da saúde. Avaliação econômica. Modelo de Markov. Câncer. Sistema de saúde.

ABSTRACT

BOTELHO, Carlos Henrique. **Computational modelling for economic assessment of treatment of patients with breast cancer HER2 positive**. 2018. 66 p. Dissertasion (Master of Science) - School of Arts, Science and Humanities), University of Sao Paulo, Sao Paulo, 2018. Corrected Version.

Cancer is currently the second leading cause of death worldwide, behind heart diseases only. The prevalence of cancer in developing countries has been reaching levels close to the ones recorded in developed countries. Regarding breast cancer, there are uprising evidences in terms of the influence on innovations of oncological treatments on the chances of patients to survive after diagnosis and treatment, as in terms of the fall in the risk of recurrence and the improvement on the quality of life during the treatment. The evaluation of health technologies represents an important instrument for the reasonable allocation of the scarce resources in the health system, especially in the endorsement of the compliance of the Unified Health System (UHS) in regards to the equity, integrality and universality of the health care service to the Brazilian people. The goal of this study has as a general objective to analyze the costs and outcomes for the treatment of patients with HER2-positive breast cancer in early and locally advanced stages in the scope of the Unified Health System (UHS). The computer simulation results reveal a favourable cost-effectiveness ratio to the adjuvant chemotherapy with trastuzumab only if the threshold above of three times the Brazilian Gross Domestic product (GDP) per capita is taken according to surviving years or surviving years adjusted by quality of life. This study reflected similar results to Herceptin Adjuvant (HERA), in which adjuvant chemotherapy with trastuzumab reduced recurrence and, particularly, distant recurrence, although global survival presented a modest increase. However, the strech on the proposed investigation is necessary, preferably via reviewing patients' records in the routine of the clinical practice who are in the use of adjuvant chemotherapy with trastuzumab.

Keywords: Health economics. Economic assessment. Markov model. Cancer. Health system.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquemas quimioterápicos sugeridos para tratamento de câncer de mama.	36
Figura 2 - Modelo de Markov para tratamento de câncer de mama.....	38
Figura 3 - Árvore de decisão para tratamento de câncer de mama HER2 positivo.....	39

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Probabilidade em cada estado de saúde em câncer de mama.	43
Gráfico 2 - Probabilidade por estado de saúde em câncer de mama.	43
Gráfico 3 - Custo dos medicamentos, anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ganhos ajustados por qualidade (AVAQ) em cada ano.	44
Gráfico 4 - Plano de Custo-efetividade	48
Gráfico 5 - Curva de aceitabilidade de custo-efetividade.....	49
Gráfico 6 - Análise de sensibilidade em relação ao custo para quimioterapia adjuvante sem trastuzumabe (padrão).	50
Gráfico 7 - Análise de sensibilidade em relação ao custo para quimioterapia adjuvante com trastuzumabe (comb).....	50
Gráfico 8 - Análise de sensibilidade em relação ao efeito para quimioterapia adjuvante com trastuzumabe (comb).	51
Gráfico 9 - Análise de sensibilidade em relação ao ICER..	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estadiamento dos tumores.....	23
Tabela 2 - Classificação de risco do câncer de mama.	24
Tabela 3 - Recomendações para tratamento adjuvante.	25
Tabela 4 - Esquema de terapia para câncer de mama HER2 positivo.	35
Tabela 5 - Recomendações de hormonioterapia na pré-menopausa e pós-menopausa.....	35
Tabela 6 - Probabilidade de transição anual entre estados de saúde para câncer de mama. ..	37
Tabela 7 - Qualidade de vida por estados de saúde em câncer de mama.	41
Tabela 8 - Preços estimados para medicamentos na avaliação econômica. Brasil, 2018.....	41
Tabela 9 - Resumo dos resultados do modelo computacional.....	42
Tabela 10 - Resultados do modelo computacional para avaliação de terapias para câncer de mama.	45
Tabela 11 - Razão custo-efetividade incremental (RCEI) em relação a anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ganhos ajustados por qualidade (AVAQ).....	45
Tabela 12 - Benefício líquido incremental (BLI) para anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ganhos ajustados por qualidade (AVAQ).	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AES	Avaliação Econômica em Saúde
AMSTAR	Assessment of Multiple Systematic Reviews
AICR	American Institute for Cancer Research
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVAQ	Anos de vida ganhos ajustados por qualidade
AVG	Anos de vida ganhos
BPS	Banco de Preços em Saúde
BLI	Benefício Líquido Incremental
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DALY	Disability-Adjusted Life Year
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
ECR	Ensaio Clínicos Randomizados
ESMO	European Society for Medical Oncology
HERA	Herceptin Adjuvant
HER2	Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano 2
HR	Hazard Ratio
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
SUS	Sistema Único de Saúde
INCA	Instituto Nacional do Câncer
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
OR	Odds Ratio
OMS	Organização Mundial da Saúde
PICO	P - Populations; I - Intervention(s); C - Comparison; O - Outcome
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
PP	Painel de Preços
QALY	Quality-Adjusted Life-Year
RCEI	Razão Custo-Efetividade Incremental
RE	Receptores Hormonais de Estrógeno
RP	Receptores Hormonais de Progesterona

RR	Risco Relativo
RH+	Hormônio Responsivo
SES - SP	Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo
SLD	Sobrevida Livre de Doença
SG	Sobrevida Global
SNC	Sistema Nervoso Central
UICC	União Internacional Contra o Câncer
WCRF	World Cancer Research Fund

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Contexto.....	14
1.2 Estrutura do trabalho	14
2 OBJETIVOS	16
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	17
3.1 Revisão de literatura	17
3.2 Dados secundários	19
3.3 Estimativa de custos	19
3.4 Avaliação econômica.....	20
3.5 Modelagem computacional.....	21
4 TRASTUZUMABE NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA.....	22
4.1 Diretrizes terapêuticas no tratamento do câncer de mama no Brasil.....	22
4.2 Experiência internacional do trastuzumabe no tratamento de câncer de mama	26
5 SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL NA AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE CÂNCER ..	37
6 RESULTADOS	42
7 CONCLUSÃO.....	53
REFERÊNCIAS	55
ANEXO A - AMSTAR*	58
ANEXO B - CÓDIGO DO MODELO COMPUTACIONAL EM R.	59

1 INTRODUÇÃO

1.1 Contexto

O câncer é atualmente a segunda maior causa de mortalidade no mundo, depois das doenças cardiovasculares. Há significativa variação internacional em termos de prevalência de câncer de mama, resultado de diferenças populacionais e fatores sociodemográficos associados com diagnóstico da doença, tais como idade da menarca, idade do parto e amamentação. No entanto, a prevalência de câncer em países em desenvolvimento tem alcançado patamares próximos à registrada em países desenvolvidos (WCRF/AICR, 2014).

O câncer de mama usualmente apresenta taxa de mortalidade inferior a 50% dos casos; entretanto, lidera causas de morte entre mulheres correspondendo a aproximadamente 16% da mortalidade no sexo feminino. A taxa de sobrevivência depende de características do tumor, incluindo tamanho e propagação, assim como disponibilidade de tratamento. A taxa média de sobrevivência nos cinco anos seguintes ao diagnóstico é superior a 80% na América do Norte, Suécia, Japão, Finlândia e Austrália; em comparação a uma taxa inferior a 60% no Brasil (WCRF/AICR, 2010).

Há evidências crescentes quanto à influência de inovações em tratamentos oncológicos na chance de sobrevivência de pacientes após diagnóstico e tratamento de câncer de mama, assim como em termos de redução do risco de reincidência e melhoria da qualidade de vida durante tratamento (WCRF/AICR, 2014).

Atualmente, no contexto de gestão dos sistemas de saúde nacionais, há necessidade de considerar impactos do processo de transição demográfica na prevalência de doenças crônicas não transmissíveis em nível populacional, que resultam em elevação dos custos da atenção em saúde. Torna-se imprescindível buscar formulação de ações para prevenção, diagnóstico precoce e tratamento de doenças (Brasil, 2007, 2009).

Uma extensiva revisão de estudos sobre fatores associados ao câncer de mama foi realizada pelo *World Cancer Research Fund* (WCRF), em parceria com *American Institute for Cancer Research* (AICR). As evidências sugerem que estradiol e outros hormônios desempenham papel importante na etiologia do câncer de mama.

1.2 Estrutura do trabalho

O presente trabalho está organizado em sete capítulos, incluindo a presente introdução. No capítulo 2, são expostos objetivos do trabalho e no capítulo 3, são apresentados materiais e métodos que foram aplicados na condução do estudo. O capítulo 4 aborda tratamento do câncer de mama, incluindo uso de adjuvantes como trastuzumabe, a partir de diretrizes

terapêuticas utilizadas em diferentes países. O capítulo 5 busca sintetizar principais formas de simulação computacional para avaliação econômica do tratamento de câncer. O capítulo 6 apresenta resultados obtidos no modelo computacional para avaliação econômica do tratamento de câncer de mama inicial e localmente avançado com trastuzumabe, o capítulo 7 sintetiza conclusões do estudo realizado, o Anexo A classifica a qualidade da evidência de revisões sistemáticas por meio da escala AMSTAR e, por fim, o Anexo B apresenta o código do modelo computacional em R.

2 OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo geral efetuar uma análise dos custos e desfechos no tratamento de pacientes com câncer de mama inicial e localmente avançado, a partir de modelagem computacional utilizando dados do estudo *Herceptin Adjuvant* (HERA) (Piccart-Gebhart *et al.*, 2005, 2017).

Os objetivos específicos do trabalho são:

- Revisão de literatura quanto às principais terapias direcionadas ao tratamento do câncer de mama inicial e localmente avançado;
- Estimativa de custos e desfechos no tratamento oncológico com trastuzumabe, de acordo com diretrizes terapêuticas do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP);
- Proposição de modelagem computacional da evolução do câncer de mama inicial e localmente avançado mediante tratamento oncológico com trastuzumabe, incluindo influência do tipo de tratamento sobre custos e desfechos observados.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho baseia-se em quatro estratégias metodológicas:

1. Realização de revisão da literatura e seleção dos principais desfechos das terapias para câncer de mama inicial e localmente avançado, de forma a compor base de dados para avaliação econômica;
2. Estimativa de custos relativos ao tratamento do câncer de mama com trastuzumabe no tratamento de pacientes com câncer de mama inicial e localmente avançado;
3. Avaliação econômica e análise de sensibilidade para comparação dos custos e desfechos no tratamento de pacientes com câncer de mama inicial e localmente avançado;
4. Proposição de modelo computacional para simulação de evolução do câncer de mama inicial e localmente avançado no tratamento com trastuzumabe.

A hipótese principal do presente estudo é: Há influência significativa do tipo de terapia nos custos e nos desfechos em saúde obtidos no tratamento de câncer de mama HER2 positivo, especialmente a partir de adoção da terapia oncológica tradicional com adjuvante trastuzumabe.

A seleção do câncer de mama baseou-se em dados de incidência, prevalência e custo relativo da terapia no âmbito do Sistema Único de Saúde, tendo em vista que avaliação econômica para incorporação da tecnologia ao tratamento do câncer de mama deve contribuir à potencial efetividade no tratamento e otimização dos dispêndios do sistema de saúde brasileiro ao longo das próximas décadas, tendo em vista a expansão de casos na população brasileira ao longo dos últimos anos.

3.1 Revisão de literatura

O modelo computacional para avaliação econômica do tratamento de câncer de mama do presente estudo baseia-se em dados secundários obtidos por meio de levantamento de dados oficiais em bancos de dados governamentais e realização de revisão da literatura referente à prevalência e evolução do câncer de mama inicial e localmente avançado em diferentes terapias disponíveis para tratamento.

Os estudos selecionados foram ensaios clínicos controlados randomizados, avaliações econômicas, revisões sistemáticas e meta-análises, classificados a partir das recomendações pertinentes à avaliação da qualidade metodológica de revisões sistemáticas (*Assessment of Multiple Systematic Reviews*, AMSTAR) conforme anexo A.

Em seguida, os estudos de melhor qualidade foram incluídos no presente trabalho, de forma a compor a base de dados de evidências relativas ao câncer de mama inicial e localmente avançado para avaliação econômica.

A pergunta de investigação foi assim definida por meio do método PICO:

- População de interesse (P) = mulheres com câncer de mama inicial e localmente avançado HER2 positivo;
- Intervenção ou tecnologia (I) = quimioterapia + trastuzumabe;
- Comparador (C) = quimioterapia sem adjuvante;
- Desfecho ou *outcome* (O) = anos de vida ganhos e anos de vida ganhos ajustados por qualidade de vida.

A busca por revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR)¹ e avaliações econômicas em saúde (AES) foram realizadas nas bases de dados PubMed/MEDLINE, LILACS, *The Cochrane Library*, EMBASE, *Center for Reviews and Dissemination* (CRD) em dezembro de 2017, sendo incluídos apenas estudos publicados nos idiomas português e inglês no período entre 2012 e 2017. As palavras chave utilizadas para busca de câncer de mama HER2 inicial e localmente avançado foram:

(cancer or tumor or tumors or neoplasm or neoplasms or carcinoma or carcinomas) and (breast or mammary) and (trastuzumab or Herceptin) and (HER2).

Critérios de seleção e exclusão de artigos foi realizado inicialmente, por meio de leitura dos títulos e resumos. Nesta etapa foram excluídos os artigos repetidos e aqueles que não eram revisão sistemática ou não atendiam ao PICO definido. Após a leitura dos artigos completos, outros artigos também foram excluídos. A avaliação da qualidade da evidência dos artigos foi realizada com relação à qualidade e rigor metodológico por meio do instrumento AMSTAR.

Os ensaios clínicos controlados randomizados, avaliações econômicas, revisões sistemáticas e meta-análises identificadas podem contribuir para a atualização com dados suplementares aos estudos apresentados nos relatórios realizados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC-SUS), quando houve inclusão do trastuzumabe no tratamento do câncer de mama inicial e avançado em 2012.

Os parâmetros utilizados para uniformizar informações sobre desfechos em saúde advindos da revisão de literatura foram baseados em taxas de ocorrência derivadas do estudo

¹ O ensaio clínico randomizado (ECR) consiste basicamente em um tipo de estudo experimental, desenvolvido em seres humanos e que visa o conhecimento do efeito de intervenções em saúde.

HERA (Piccart-Gebhart *et al.*, 2005, 2017), de forma a permitir transformação das taxas de ocorrência em probabilidades de transição².

3.2 Dados secundários

Dados epidemiológicos secundários foram coletados por meio de duas estratégias complementares: revisão de literatura e levantamento de informações em bancos de dados oficiais do governo (Departamento de Informática do SUS, DATASUS e Instituto Nacional do Câncer, INCA), de forma a permitir estabelecimento de uma análise custo efetividade completa.

As probabilidades de transição entre estados de saúde, decorrentes dos desfechos intermediários (toxicidade cardíaca, sobrevida livre de doença e sobrevida global) propostos na análise em modelagem computacional, compuseram a matriz de transição do modelo de Markov; conforme informações coletadas na revisão de literatura (Chaudhry *et al.*, 2013; Vici *et al.*, 2014; WCRF/AICR, 2010, 2014, Piccart-Gebhart *et al.*, 2005, 2017; Macedo *et al.* 2010). Os dados de efetividade nos estudos que foram apresentados em *odds ratio* (OR)³ foram transformados em risco relativo (RR)⁴ antes de aplicar na matriz do grupo intervenção com trastuzumabe.

3.3 Estimativa de custos

A partir das diretrizes para tratamento para câncer de mama HER2 positivo do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), foram estimados custos de tratamento por meio de técnica de macrocusteio, baseado em coleta de dados orçamentários da instituição quanto aos serviços de saúde realizados no tratamento de pacientes diagnosticadas com câncer de mama. As informações dos valores de medicamentos, serviços de laboratório e procedimentos hospitalares foram obtidas consultando as tabelas de preços referentes a compras realizadas pelo governo, conforme indicado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os preços dos medicamentos que compõem esquema quimioterápico do modelo foram obtidos por meio de consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS) do Ministério da Saúde; ao Painel de Preços (PP) do Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão; à Ata de

² É a probabilidade de transição de um estado para outro em um único passo.

³ Odds ratio = $\frac{\text{chances de que indivíduos com doença tenham sido expostos}}{\text{chances de que indivíduos sem doença tenham sido expostos}}$. OR = $\frac{a/c}{b/d}$, é interpretado da mesma forma que o risco relativo.

⁴ Risco relativo = $\frac{\text{incidência de doença no grupo exposto}}{\text{incidência de doença no grupo não exposto}}$. Quando usamos uma tabela 2x2 o risco relativo pode ser calculado como RR = $\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$.

Registro de Preços da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP); ao Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) da ANVISA referente a compras realizadas no ano de 2017.

Deve-se ressaltar que preços da CMED pesquisados referem-se aos Preços Máximos de Venda ao Governo (PMVG), ou seja, valores máximos do medicamento para comercialização no Brasil, que não reflete preços de mercado. A este respeito, ressalva-se que a pesquisa realizada por Oliveira (2015, *apud* Santos, 2015), que comparou preços de 267 medicamentos estabelecidos pela CMED com preços registrados no BPS em 2013, já apontou que os limites da CMED são muito superiores aos valores de mercado praticados.

O cálculo do custo do tratamento considerou média saneada⁵ dos preços dos medicamentos como forma de evitar grandes variações provocadas por valores extremos, considerado que diferenças em patamares de até 10% refletem variações normais de mercado (Santos, 2015)

3.4 Avaliação econômica

Foi realizada avaliação econômica em intervenções de tratamento oncológico baseado com trastuzumabe em pacientes com câncer de mama inicial e localmente avançado, considerando informações do estudo HERA (2005, 2017), Macedo *et al.* (2010) e (PCDT) para câncer de mama do Ministério da Saúde (Brasil, 2014), que indica uso de trastuzumabe como adjuvante em pacientes classificadas como alto risco e identificadas com HER2 positivo.

Os dados coletados dos custos foram decorrentes de tratamentos referentes a um único período, portanto, não foi necessário realizar ajuste a um período de base específico para realizar as comparações adequadas entre custos dos quatro tipos de intervenções disponíveis.

Foi calculada razão custo-efetividade incremental (RCEI)⁶, que fornece uma medida relativa das diferenças nos custos em relação às diferenças na efetividade das intervenções em saúde em avaliação. A RCEI permite tomada de decisão quanto aos benefícios adicionais da adição do trastuzumabe no tratamento das pacientes em relação aos custos adicionais gerados. Uma análise de sensibilidade foi realizada a partir de estimativas de variação nos parâmetros de custo do trastuzumabe, período de eficácia do trastuzumabe, custos totais por estado de

⁵ Calcula-se o Limite Superior (LS) = Média (M) + Desvio-padrão (DP) e o Limite Inferior (LI) = Média (M) - Desvio-padrão (DP), o que estiver fora dessa faixa é eliminado. A Média saneada é a média a partir dos valores dentro da faixa.

⁶ $RCEI = \frac{\Delta C}{\Delta E}$. Sendo ΔC a variação dos custos e ΔE é a variação dos efeitos.

saúde, taxa de desconto e probabilidades de transição no modelo de decisão baseado nas duas alternativas de intervenção.

3.5 Modelagem computacional

Foi proposto um modelo de Markov para transição de estádios do câncer de mama, a partir das informações obtidas na revisão de literatura, de forma a possibilitar a proposição de uma simulação computacional. O modelo computacional possibilita uma simulação para prospectar estratégias de tratamento oncológico de pacientes com câncer de mama, assim como busca de previsão dos resultados das terapias selecionadas em cada caso.

O modelo foi simulado computacionalmente com diferentes valores dos principais parâmetros de base (razão de risco, custo dos medicamentos e taxa de desconto) para decisão do tipo de tratamento oncológico, desta forma é possível ser submetido à validação com base nos dados das pacientes do ICESP posteriormente para aplicação em outros grupos populacionais. Segundo Lambert: “*Modelos de Decisão de Markov fornecem uma técnica para analisar os acontecimentos que se repetem ou eventos que acontecem ao longo de um amplo período de tempo (como, por exemplo, progressão para o câncer)*” (apud Cooper et al., 2003).

4 TRASTUZUMABE NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA

4.1 Diretrizes terapêuticas no tratamento do câncer de mama no Brasil

O câncer de mama apresenta classificação molecular realizada por meio de análise molecular e imuno-histoquímica no material histopatológico, sendo descritos cinco subtipos: luminal A, luminal B, luminal hídrico, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) e basal-símile.

Os subtipos de câncer de mama determinam tipologia de evolução clínica e prognóstico, porém, a definição do tipo de tratamento é baseada no *status* dos receptores hormonais de estrógeno (RE) e progesterona (RP) e na avaliação do *status* do HER2, além dos critérios clínicos e patológicos (Brasil, 2014).

Cerca de 20% das pacientes com câncer de mama invasivo apresentam superexpressão ou amplificação do HER-2. O oncogene HER-2 é responsável pela codificação de uma glicoproteína transmembrana com atividade de tirosinoquinase intracelular, sendo o receptor HER-2 fundamental para a ativação de vias de sinalização associadas à proliferação e diferenciação celular e possivelmente de mecanismos de controle da angiogênese (Brasil, 2014, p.302).

O processo de classificação de estágio do câncer busca descrever a extensão do câncer no corpo, sendo um dos mais importantes fatores para determinar o prognóstico e as opções de tratamento.

O sistema de estadiamento do câncer de mama mais utilizado refere-se à proposta da União Internacional Contra o Câncer (UICC), denominado sistema TNM para Classificação de Tumores Malignos, que utiliza a nomenclatura T (tumor, variando de T1 a T4), N (acometimento linfonodal, variando de N0 a N3) e M (metástase à distância, variando de M0 a M1); no entanto, alguns tumores não preenchem categorias T ou N. A combinação das diversas subcategorias do TNM (letra e número) possibilita a categorização dos estádios clínicos que variam de I a IV (Tabela 1).

Tabela 1 - Estadiamento dos tumores.

Estádio	Descrição	Subcategorias
Estádio 0	Carcinoma <i>in situ</i>	Estádio 0 (TisN0M0)
Estádio I	Invasão local inicial	Estádio IA (T1N0M0) Estádio IB (T0N1miM0, T1N1mi M0)
Estádio II	Tumor primário limitado ou invasão linfática regional mínima	Estádio IIA (T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0) Estádio IIB (T2N1M0, T3N0M0)
Estádio III	Tumor local extenso ou invasão linfática regional extensa	Estádio IIIA (T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0) Estádio IIIB (T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0) Estádio IIIC (Qualquer T N3M0)
Estádio IV	Tumor localmente avançado ou presença de metástases	Estádio IV (Qualquer T Qualquer N M1)

Fonte: Brasil (2014).

* T= tamanho do tumor, N= linfonodo, M= metástase.

O câncer de mama é classificado conforme risco de recorrência, utilizada na decisão terapêutica, que pode orientar indicação de quimioterapia adjuvante⁷ em caso de maior risco de recorrência (Tabela 2), conforme classificação de risco proposta por especialistas de Saint Gallen (2007).

⁷ Adjuvante é geralmente o tratamento complementar aplicado após o tratamento primário, como a cirurgia, por exemplo. E neo-adjuvante é o que precede a cirurgia, utilizado para diminuir o tumor e a agressividade do procedimento.

Tabela 2 - Classificação de risco do câncer de mama.

Risco	Descrição
Baixo risco	Linfonodo negativo e todos os seguintes critérios »» pT até 2cm »» Grau 1 »» RE ou RP positivo »» HER2 negativo »» Subtipo molecular Luminal A »» Idade igual ou acima de 35 anos
Risco intermediário	Linfonodo negativo e pelo menos um dos seguintes critérios »» pT > 2cm »» Grau 2-3 »» RE ou RP negativos »» Subtipo Molecular Luminal B (HER2 negativo) ou »» Idade abaixo de 35 anos ou »» 1 a 3 linfonodos positivos, se RH positivo
Alto risco	»» 4 ou mais linfonodos positivos ou »» Linfonodo negativo com RE e RP negativos, T > 2cm e HER2 negativo ou »» Linfonodo negativo, T maior que 1cm e HER2 positivo

Fonte: Brasil (2014).

* RE= receptor de estrogênio, RP= receptor de progesterona, T= tamanho do tumor, p= tamanho do tumor na amostra da cirurgia, RH= receptor hormonal.

Aproximadamente uma em cada cinco pacientes de câncer de mama apresentam células tumorais com crescimento superior da proteína HER2, sendo um tipo de câncer de mama com tendência a maior velocidade de crescimento e metástase (American Cancer Society, 2015).

As revisões sistemáticas e meta-análises indicam benefício do tratamento quimioterápico adjuvante, principalmente, para a sobrevida livre de doença (SLD). A seleção da quimioterapia adjuvante considera as características clínicas da paciente e as características do tumor, sendo indicada para pacientes com tumores de risco intermediário e alto, já a hormonioterapia adjuvante é indicada para todos os pacientes com receptores hormonais positivos uma vez que sua eficácia está comprovada (PCDT, 2014). As recomendações para tratamento adjuvante (PCDT, 2014) são apresentadas de acordo com classificação de risco (Tabela 3).

Tabela 3 - Recomendações para tratamento adjuvante.

Risco Status Hormonal	Pré-Menopausa	Pós-Menopausa
Baixo Risco	Tamoxifeno - se RH positivo - por 5 anos. Casos individuais podem ser selecionados para quimioterapia: AC por 4 ciclos, TC por 4 ciclos ou CMF por 6 ciclos.	Tamoxifeno ou inibidor da aromatase <i>upfront*</i> , ou <i>switch**</i> - se RH positivo. Casos individuais podem ser selecionados para quimioterapia: AC por 4 ciclos, TC por 4 ciclos ou CMF por 6 ciclos.
Risco Intermediário	Tamoxifeno se RH positivo - por 5 anos. AC ou FAC ou FEC ou TC ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 8 ciclos.	Tamoxifeno ou inibidor da aromatase <i>upfront*</i> ou <i>switch**</i> - se RH positivo. AC ou FAC ou FEC ou TC ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 8 ciclos.
Alto Risco	FAC ou FEC por 6 ciclos ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 8 ciclos; Se HER2 positivo adicionar trastuzumabe. *** Se RH positivo - tamoxifeno por 5 anos, caso paciente em pós-menopausa. Ao fim deste período, considerar 5 anos de inibidor de aromatase como adjuvância estendida. Caso em pré-menopausa, considerar terapia estendida com TMX.	FAC ou FEC por 6 ciclos ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 8 ciclos; Se HER2 positivo adicionar trastuzumabe. *** Se RH positivo - tamoxifeno ou inibidor de aromatase <i>upfront</i> , ou <i>switch</i> .

Esquemas quimioterápicos: AC-doxorrubicina 60mg/m² mais ciclofosfamida 600mg/m²; FAC-5-fluorouracila 500mg/m² mais doxorrubicina 50mg/m² mais ciclofosfamida 500mg/m²; FEC-5-fluorouracila 500mg/m² mais epirrubina 100mg/m² mais ciclofosfamida 500mg/m²; TC-docetaxel 75mg/m² mais ciclofosfamida 600mg/m²;
 * Iniciar hormonioterapia com um inibidor de aromatase por cinco anos.
 ** Iniciar hormonioterapia com um inibidor de aromatase ou com o tamoxifeno por dois ou três anos e depois trocar pelo tamoxifeno ou por um inibidor de aromatase, respectivamente, até completar cinco anos.
 *** Adjuvante (profilática, pós-operatória): Esquema abreviado (concomitante à quimioterapia com docetaxel ou vinorelbina): dose inicial de 4mg/Kg, IV, em 1 hora e doses subsequentes de 2mg/Kg, IV, em 30 minutos, semanalmente durante 8 semanas, total de 9 semanas de tratamento. Esquema estendido de 26 semanas (início concomitante à quimioterapia com taxano): dose inicial de 8mg/Kg, IV, em 1 hora e 8 doses subsequentes de 6mg/Kg, IV, em 30 minutos, a cada 3 semanas. Esquema estendido de 52 semanas (12 meses): dose inicial de 8mg/Kg, IV, em 1 hora e 16 doses subsequentes de 6mg/Kg, IV, em 30 minutos, a cada 3 semanas. PRÉVIA (neoadjuvante ou citoredutora, pré-operatória - início concomitante à quimioterapia com antraciclina ou taxano): dose Inicial de 4mg/Kg, IV, em 1 hora e 23 doses subsequentes de 2mg/Kg, IV, em 30 minutos, semanalmente. Note-se que a quimioterapia adjuvante com trastuzumabe do carcinoma de mama HER2 positivo pode ser classificada como poliquimioterapia (quimioterapia com trastuzumabe) e monoquimioterapia (uso exclusivo de trastuzumabe após a poliquimioterapia com trastuzumabe).

Fonte: Brasil (2014).

O recente desenvolvimento de novos medicamentos com finalidade de atuar em células com mudanças genéticas, como anticorpos monoclonais, tem possibilitado adoção de terapia alvo com atuação diferente dos medicamentos quimioterápicos padrão. De acordo com Morrow *et al.* (2009 *apud* Ayres, 2012), o trastuzumabe constitui um anticorpo

monoclonal recombinante humanizado do tipo Ig G1 que apresenta ligação com alta afinidade ao domínio extracelular do receptor HER2.

Os estudos clínicos e meta-análises demonstraram que não há diferença na ordem da administração da quimioterapia em relação ao tratamento cirúrgico, assim, é possível que seja administrado antes ou depois, sendo que esquemas descritos como alto risco podem ser utilizados para quimioterapia neoadjuvante (PCDT, 2014).

A CONITEC-SUS incorporou medicamento trastuzumabe para quimioterapia de câncer de mama HER2 positivo, mediante confirmação de exame molecular, em pacientes com alto risco de recidiva em terapia adjuvante (câncer inicial ou câncer locorregionalmente avançado) ou prévia (câncer locorregionalmente avançado). A utilização de antraciclina em combinação ou não com taxano é parte do esquema de quimioterapia mais utilizado em associação ao trastuzumabe (Brasil, 2012a, 2012b, 2014).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes de Tratamento (PCDT) do Ministério da Saúde, o trastuzumabe é adicionado no esquema quimioterápico de mulheres com câncer de mama em situação de alto risco na pré-menopausa e pós-menopausa quando verificado HER2 positivo (Brasil, 2012a, 2012b, 2014). A quimioterapia adjuvante com trastuzumabe pode ser utilizada como poliquimioterapia (quimioterapia com trastuzumabe) e monoquimioterapia (uso exclusivo de trastuzumabe após a poliquimioterapia com trastuzumabe).

4.2 Experiência internacional do trastuzumabe no tratamento de câncer de mama

Alguns ensaios clínicos randomizados (ECR) demonstraram impacto positivo do trastuzumabe como adjuvante na terapia de câncer de mama para tempo livre de recidiva e sobrevida global, no entanto, poucos estudos avaliam pacientes da rotina prática em clínica que utilizam trastuzumabe. O estudo de Vici *et al.* (2014) buscou avaliar efetividade do trastuzumabe em pacientes com câncer de mama inicial, a partir da avaliação de 1.002 pacientes tratados em rotina prática clínica em 42 centros oncológicos na Itália. O estudo foi desenvolvido a partir de duas coortes de pacientes com câncer de mama inicial com HER2 positivo (média de idade de 54 e 55 anos): uma coorte com faixa etária variando de 29 a 85 anos e 83,8% das pacientes com HER2 positivo, outra coorte com faixa etária de 23 a 87 anos e 86,3% das pacientes com HER2 positivo.

Na primeira coorte, as pacientes receberam quimioterapia adjuvante sem trastuzumabe entre 1998 e 2005; enquanto na segunda coorte, as pacientes receberam quimioterapia adjuvante com trastuzumabe entre 2006 a 2011 (Vici *et al.*, 2014). Os

resultados do estudo indicaram impacto positivo da utilização do trastuzumabe como terapia adjuvante para câncer de mama com HER2 positivo, sendo registrada uma taxa de recidiva de 18,5% na primeira coorte e 7,8% na segunda coorte ao longo de três anos.

A sobrevida livre de recidiva em cinco anos foi 88,4% na primeira coorte e 96% na segunda coorte ($p < 0,0001$); considerando-se sobrevida específica de câncer de mama no intervalo de cinco anos, foi de 89,2% pacientes da primeira coorte em comparação a 96,2% na segunda coorte ($p < 0,0001$), confirmando benefícios da adição de trastuzumabe no tratamento adjuvante padrão (Vici *et al.*, 2014).

A revisão sistemática de Yin *et al.* (2011) incluiu seis ensaios clínicos randomizados que avaliaram quimioterapia adjuvante com ou sem administração do trastuzumabe em qualquer dose e durante qualquer duração entre os pacientes com câncer de mama inicial HER2 positivo. Os ensaios selecionados não podiam usar trastuzumabe como neoadjuvante. Os desfechos primários analisados foram tempo de ocorrência de progressão da doença ou morte por qualquer causa não relacionada ao câncer, já desfechos secundários incluíram sobrevida global, tempo de recidiva locorregional, tempo de recidiva distante e tempo para recorrência de câncer no sistema nervoso central.

A respeito dos desfechos primários, houve significativa heterogeneidade entre estudos em relação à sobrevida livre de doença (SLD) com $I^2 = 58,1$ e $p = 0,026$. O modelo de efeitos aleatórios foi utilizado para demonstrar benefício da sobrevida livre de doença do trastuzumabe combinado com adjuvante quimioterapia em relação à quimioterapia sozinha (OR 0,69; 95%IC 0,59-0,80; $p < 0,001$), mesmo com exclusão do docetaxel e carboplatina (DCarboT) em um dos braços do estudo BCIRG manteve-se um resultado similar (heterogeneidade qui-quadrado = 12,59; $I^2 = 60,3\%$; $p = 0,027$; OR 0,67; 95%IC 0,56-0,79; $p < 0,001$).

Nos desfechos secundários, não foi verificada heterogeneidade para sobrevida global no braço contendo DCarboT (heterogeneidade qui-quadrado = 6,13; $I^2 = 18,5\%$; $p = 0,293$)⁸, tempo de recidiva loco-regional (heterogeneidade qui-quadrado = 2,87; $I^2 = 0,0\%$; $p = 0,412$), tempo para recorrência distante no braço contendo DCarboT (heterogeneidade qui-quadrado = 8,30; $I^2 = 39,7\%$; $p = 0,141$), tempo para câncer de mama contralateral (heterogeneidade do qui-quadrado = 2,99; $I^2 = 0,0\%$; $p = 0,393$) e tempo para a recorrência do sistema nervoso central (heterogeneidade do qui-quadrado = 2,61; $I^2 = 0,0\%$; $p = 0,456$).

⁸ I^2 descreve a porcentagem da variabilidade nas estimativas de efeito que é devido a heterogeneidade, ao invés do erro de amostragem (acaso). $I^2 = \frac{Q-df}{Q} \times 100\%$, onde Q é a estatística do qui-quadrado e df é o grau de liberdade. Sendo $df = k - 1$, onde k é o número de estudos.

O estudo avaliou seis grandes ensaios clínicos randomizados e forneceu evidências positivas do uso de trastuzumabe na terapia adjuvante para pacientes com câncer de mama inicial HER2 positivo através de uma redução considerável no risco de recorrência. Deve-se considerar na análise do efeito global do trastuzumabe o fato de pacientes do grupo controle terem se deslocado para o grupo de intervenção e passarem a receber trastuzumabe afetando a análise de eficácia do tratamento. No entanto, o efeito agrupado da *odds ratio* (OR) dos estudos indicou melhora na sobrevida global nos pacientes que utilizaram trastuzumabe no tratamento adjuvante. Um ponto importante que deve ser destacado no estudo é inexistência de maior taxa de recorrência de câncer no sistema nervoso central (SNC) para pacientes que utilizaram trastuzumabe como adjuvante. Ainda não está clara precedência de metástase em órgãos distantes (como pulmão, fígado ou osso) em relação à recorrência no SNC.

Yin *et al.* (2011) concluem, a partir do estudo, que o uso do trastuzumabe como adjuvante promove redução do risco de recorrência extracraniana, prolongamento da sobrevida livre da doença e sobrevida global. Em destaque, o relatório possibilitou averiguar que adoção do trastuzumabe concomitante promove vantagens significativas em relação ao uso sequencial, no que diz respeito à sobrevida global. A elevação do câncer no sistema nervoso central acompanha extensão da vida por meio do tratamento com trastuzumabe, assim, não está relacionada com aumento da incidência de SNC; porém, sua ação profilática também é considerada insuficiente.

Chen *et al.* (2011) analisaram contribuição do trastuzumabe para risco de toxicidade cardíaca em pacientes com câncer de mama, a partir de dois ensaios fase II e oito ensaios fase III, totalizando 11.882 pacientes. Não foi encontrada heterogeneidade entre estudos (heterogeneidade qui-quadrado = 8,29, df = 7, p = 0,31; I^2 = 16%), embora tenham sido identificados esquemas de quimioterapia diferentes. O RR para insuficiência cardíaca congestiva no grupo contendo trastuzumabe, em relação ao grupo controle, foi 4,19 (95%IC 2,73-6,42; p<0,00001). Assim, o uso de trastuzumabe aumentou o risco de insuficiência cardíaca congestiva em quatro vezes.

Verificou-se, a partir de análise de subgrupo com base em oito ensaios, aumento do risco relativo de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) entre pacientes que receberam quimioterapia contendo antraciclinas mais trastuzumabe (RR 4,27; 95%IC 2,75-6,61; p<0,00001) e três estudos contendo informação do grupo não antraciclinas mais trastuzumabe (RR 2,42; 95%IC 0,36-16,19; p = 0,36). Outra análise realizada concentrou-se nos riscos relativos de uso de trastuzumabe concorrente e sequencial à quimioterapia contendo

antraciclinas (respectivamente RR 5,43; 95%IC 1,93-15,29; $p = 0,001$ e RR 4,12; 95%IC 2,54-6,71; $p < 0,00001$).

O risco relativo de toxicidade cardíaca com trastuzumabe, no caso de pacientes com câncer de mama inicial e metastático, aumentou em ambos estádios (RR 4,75; 95%IC 1,93-11,71; $p = 0,0007$ e RR 4,05; 95%IC 2,49-6,58; $p < 0,00001$). O RR de morte cardíaca associado com trastuzumabe em tratamento foi 0,43 (95%IC 0,10-1,94; $p = 0,34$) em comparação com grupo controle; entretanto, não foi estatisticamente significativo em modelo de efeitos fixos.

Na meta-análise realizada por Chen *et al.* (2011), pacientes que receberam trastuzumabe por mais de um ano tiveram aumento significativo na insuficiência cardíaca congestiva com uma diferença absoluta (AD) de 1,61% ($p < 0,00001$), passível de interpretação como tratamento de 62 pacientes tratados para ocorrência de um caso de insuficiência cardíaca.

A revisão sistemática de Moja *et al.* (2012) utilizou oito ensaios clínicos randomizados (B31; BCIRG006; Buzdar; FinHer; HERA; N9831; NOAH; PACS-04) de mulheres com câncer de mama HER2 positivo inicial ou localmente avançado de qualquer idade, estado de menopausa, estado nodal ou hormônio receptor. O grupo intervenção administrou o trastuzumabe sequencialmente ou combinado com o regime de quimioterapia padrão. Os desfechos primários analisados no estudo foram sobrevida global e sobrevida global livre de doença e os desfechos secundários foram toxicidade cardíaca, recorrência de tumor, outras toxicidades, metástase no cérebro como primeiro local de recidiva, morte relacionada com tratamento e qualidade de vida.

Os oito ensaios clínicos randomizados continham 11.991 mulheres, sendo 7.020 mulheres no regime de tratamento com trastuzumabe e 4.971 mulheres no regime de tratamento sem trastuzumabe. A média de idade das pacientes foi de 49 anos com idade variando entre 20 e 80 anos.

A medida escolhida para desfechos sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD) foi *hazard ratio* (HR)⁹. Assim, HR inferior a 1 indica favorecimento do regime contendo trastuzumabe e HR superior a 1 aponta favorecimento do regime sem trastuzumabe. A toxicidade foi medida por meio do risco relativo (RR), assim, RR maior que 1 indica tratamento do grupo de intervenção com maior toxicidade do que grupo controle e RR menor

⁹ Razão de risco (Hazard ratio) é obtida a partir do modelo de regressão de Cox. Uma hazard ratio é interpretada de maneira semelhante a uma risk ratio, conforme quantas vezes mais (ou menos) provável que um participante sofra o evento em um determinado ponto no tempo se eles receberem a intervenção experimental em vez da intervenção de controle. A Hazard mede o risco instantâneo e pode mudar continuamente.

que 1 indica tratamento do grupo controle com maior toxicidade do que grupo intervenção (Moja *et al.*, 2012).

Seis ensaios avaliaram trastuzumabe como terapia adjuvante (cirurgia seguida de quimioterapia com trastuzumabe) e dois ensaios como terapia neoadjuvante (pacientes que receberam trastuzumabe antes da cirurgia) com ou sem quimioterapia. Em seis ensaios (B31; BCIRG006; HERA; N9831; NOAH *apud* Moja *et al.*, 2012, p.17), o trastuzumabe foi administrado por um ano com diferentes esquemas.

Três ensaios (HERA; NOAH; PACS-04 *apud* Moja *et al.*, 2012, p.17) administraram 6mg/kg a cada três semanas (com dose de ataque de 8mg/kg) e nos três demais ensaios 2mg/kg semanalmente (com dose ataque de 4mg/kg). Em dois estudos (Buzdar; FinHer *apud* Moja *et al.*, 2012, p.17), o trastuzumabe foi administrado em um curto período de seis e nove semanas, respectivamente, com 2 mg/kg semanalmente depois da dose de ataque de 4 mg/kg. No ensaio BCIRG006 (*apud* Moja *et al.*, 2012, p.17), o trastuzumabe foi administrado por um ano, porém não foi relatada dosagem. O acompanhamento das pacientes variou de 18 a 65 meses.

Em alguns ensaios, houve permissão para troca de pacientes entre braços do estudo, passando do grupo controle ao grupo intervenção com trastuzumabe; entretanto, a meta-análise usou dados coletados somente antes da troca de braços e sempre adotando a perspectiva de intenção por tratar.

A sobrevida global foi estimada a partir de oito estudos (B31; BCIRG006; Buzdar; FinHer; HERA; N9831; NOAH; PACS-04 *apud* Moja *et al.*, 2012, p.19), que correspondem a 9.935 mulheres com um relato de 655 mortes (6,6%). A mediana de tempo de acompanhamento foi menor do que 23 meses no estudo HERA (*apud* Moja *et al.*, p.19), já mediana de Buzdar (*apud* Moja *et al.*, 2012, p.20) foi 36,1 meses. O HR obtido favoreceu significativamente regime contendo trastuzumabe em relação ao grupo controle sem trastuzumabe (HR 0,66; 95%IC 0,57-0,77, $p < 0,00001$). Não houve heterogeneidade entre estudos ($I^2 = 0\%$). A HR global para sobrevida livre de doença relatada favorece significativamente regime de tratamento contendo trastuzumabe (HR 0,60; 95%IC 0,50-0,71, $p < 0,00001$). Verificou-se uma heterogeneidade moderada ($I^2 = 51\%$) entre estudos.

Informações sobre insuficiência cardíaca congestiva (ICC) foram extraídas de oito ensaios (B31; BCIRG006; Buzdar; FinHer; HERA; NOAH; N9831; PACS-04 *apud* Moja *et al.*, 2012, p.23), totalizando 10.281 pacientes com câncer de mama inicial. Em 5.471 pacientes, houve 135 casos (2,5%) de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) no grupo com trastuzumabe e 20 casos (0,4%) de 4.810 no grupo controle. O resultado global mostrou que

grupo contendo trastuzumabe no regime de tratamento teve um risco maior de ICC (RR 5,11; 90%IC 3,00-8,72, $p < 0,00001$). A heterogeneidade entre estudos foi baixa ($I^2 = 28\%$).

Segundo Moja *et al.* (2012), dados da meta-análise não podem ser generalizados para quaisquer casos de mulheres com câncer de mama inicial ou localmente avançado, uma vez que a mediana da idade foi 49 anos, idade em que pacientes são geralmente mais saudáveis. Os estudos excluíram pacientes com problemas cardíacos, porém, verificou-se risco maior de cardiotoxicidade com uso do trastuzumabe, sendo que é uma consequência do tratamento que pode ter maior ocorrência fora dos ensaios clínicos randomizados (ECR). Isso pode diminuir benefícios estimados do uso de trastuzumabe, principalmente em mulheres com baixo risco de recorrência. Houve identificação de maior SLD e menor probabilidade de risco de recidiva global no grupo tratado com trastuzumabe, porém, o local mais provável de recidiva é metástase cerebral.

Moja *et al.* (2012) concluem que evidências científicas apoiam uma terapia padrão baseada em um ano de tratamento com trastuzumabe. Há fortes evidências de que uso do trastuzumabe em pacientes com câncer de mama HER2 positivo inicial ou localmente avançado melhora sobrevida global (SG) e sobrevida livre da doença (SLD), porém aumenta probabilidade de algumas mulheres apresentarem toxicidade cardíaca.

A revisão sistemática de Balduzzi *et al.* (2014) utilizou sete ensaios clínicos randomizados de mulheres com câncer de mama metastático HER2 positivo de qualquer idade, sendo dividida em dois grupos. O grupo intervenção utilizou trastuzumabe sozinho ou em combinação com quimioterapia, terapia hormonal ou agentes direcionados e o grupo controle utilizou o mesmo regime do grupo intervenção sem trastuzumabe.

Os desfechos primários estudados na revisão sistemática foram sobrevida global e sobrevida livre de progressão e os desfechos secundários foram taxa de resposta global, toxicidade cardíaca por análise de protocolo, outras toxicidades, recidiva no sistema nervoso central, morte relacionada com tratamento e qualidade de vida. Os sete ensaios clínicos randomizados incluíram no estudo 1.497 mulheres com câncer de mama HER2 positivo, com idade entre 24 e 88 anos, sendo 752 mulheres alocadas no braço com trastuzumabe e 745 no braço sem trastuzumabe. A média de idade variou de 51 a 59 anos.

Cinco estudos incluíram pacientes metastáticos não tratados e excluíram aqueles com metástase cerebral (Slamon, 2001; Marty 2005; Gasparini, 2006; Kaufman, 2009; Huober, 2012 *apud* Balduzzi *et al.*, 2014, p.14). Em dois estudos, foi permitido tratamento adjuvante prévio com antraciclinas (Marty, 2005; Gasparini, 2006 *apud* Balduzzi *et al.*, 2014, p.14). Gasparini (2006 *apud* Balduzzi *et al.*, 2014, p.14) incluiu pacientes previamente tratadas com

taxanos. Já Kaufman (2009, *apud* Balduzzi *et al.*, 2014, p.14) incluiu pacientes tratadas com tamoxifeno ou anastrozol.

Em três estudos (Kaufman, 2009; Slamon, 2001; Huober, 2012 *apud* Balduzzi *et al.*, 2014, p.14), os critérios de inclusão não foram claramente especificados. O estudo de Huober (2012 *apud* Balduzzi *et al.*, 2014, p.14) incluiu mulheres na pós-menopausa com recente diagnóstico para HER2 positivo para câncer de mama metastático ou localmente avançado, sendo que nenhuma das pacientes nos estudos receberam inibidores aromatase ou trastuzumabe em tratamento adjuvante. Dois estudos incluíram pacientes com câncer de mama metastático que progrediu durante tratamento contendo trastuzumabe (von Minckwitz, 2009; Blackwell, 2010 *apud* Balduzzi *et al.*, 2014, p.14).

Em seis estudos foram incluídas apenas pacientes com HER2 positivo (Slamon, 2001; Marty, 2005; Gasparini, 2006; Kaufman, 2009; von Minckwitz, 2009; Blackwell, 2010 *apud* Balduzzi *et al.*, 2014, p.14) e no estudo de Huober (2012 *apud* Balduzzi *et al.*, 2014, p.14) foram incluídas pacientes HER2 positivo e HER2 negativo; no entanto, a revisão sistemática só considerou pacientes com HER2 positivo para análise.

Os sete estudos incorporados na revisão sistemática adotaram as seguintes formas de intervenção:

- Cinco estudos avaliaram trastuzumabe como tratamento de primeira linha (Slamon, 2001; Marty 2005; Gasparini, 2006; Kaufman, 2009; Huober, 2012 *apud* Balduzzi *et al.*, 2014, p.14), sendo administrado até progressão da doença;
- Três estudos combinaram trastuzumabe com taxanos (Slamon, 2001; Marty, 2005; Gasparini, 2006 *apud* Balduzzi *et al.*, 2014, p.14), sendo que, no estudo de Slamon (2001 *apud* Balduzzi *et al.*, 2014, p.14), combinou-se trastuzumabe com antraciclina mais ciclofosfamida em um dos braços;
- Kaufman (2009 *apud* Balduzzi *et al.*, 2014, p.14) usou trastuzumabe com anastrozol;
- Huober (2012 *apud* Balduzzi *et al.*, 2014, p.14) utilizou trastuzumabe com letrozol;
- Dois estudos avaliaram trastuzumabe em pacientes com câncer de mama metastático que progrediu após tratamento com medicamento;

- No estudo de von Minckwitz (2009, *apud* Balduzzi et al., 2014, p.14), o trastuzumabe foi combinado com capecitabina e no estudo de Blackwell (2010, *apud* Balduzzi et al., 2014, p.14) foi combinado trastuzumabe com lapatinibe.

O protocolo de prescrição de tratamento com trastuzumabe foi diferente entre estudos. A dose semanal foi de 2mg/kg e dose de ataque de 4mg/kg em cinco estudos (Slamon, 2001; Marty, 2005; Gasparini, 2006; Kaufman, 2009; Blackwell, 2010 *apud* Balduzzi et al., 2014, p.15). No estudo de von Minckwitz (2009 *apud* Balduzzi et al., 2014, p.15), foi prescrito 6mg/kg de trastuzumabe em intervalos de três semanas e dose de ataque de 8mg/kg. O estudo de Huober (2012 *apud* Balduzzi et al., 2014, p.15) teve dose semanal de 2mg/kg e dose de ataque de 4mg/kg, após dois anos depois do início do estudo foram permitidas três aplicações semanais com doses 6mg/kg após dose de ataque de 8mg/kg.

O número mediano de doses diferiu entre estudos, sendo 36 doses em Slamon (2001 *apud* Balduzzi et al., 2014, p.15), 39 doses em Marty (2005 *apud* Balduzzi et al., 2014, p.15), 25 doses em dois estudos (Gasparini, 2006; Kaufman, 2009 *apud* Balduzzi et al., 2014, p.15) e 9 doses no estudo de von Minckwitz (2009 *apud* Balduzzi et al., 2014, p.15). Nos estudos de Blackwell (2010 *apud* Balduzzi et al., 2014, p.15) e Huober (2012, *apud* Balduzzi et al., 2014, p.15), não houve relato claro de informações referentes ao número de doses prescritas de trastuzumabe.

Cinco dos sete estudos relataram sobrevida global (Slamon, 2001; Marty, 2005; Kaufman, 2009; von Minckwitz, 2009; Blackwell, 2010 *apud* Balduzzi et al., 2014, p.18). A partir da meta-análise estudada, verificou-se melhoria estatisticamente significativa do grupo tratado com trastuzumabe em relação ao grupo controle (HR 0,82; 95%IC 0,71-0,94; $p = 0,004$). O tempo de vida até morte foi ampliado de cinco a nove meses com uso do trastuzumabe.

A análise de sensibilidade mostrou que não houve mudança do quadro pela exclusão do estudo de Blackwell (2010, *apud* Balduzzi et al., 2014, p.18), uma vez que apresenta dose de lapatinibe maior no grupo controle em comparação ao braço com trastuzumabe (HR 0,82; 95%IC 0,070-0,95; $p = 0,009$). Não foi verificada heterogeneidade entre estudos ($I^2 = 0$).

A sobrevida livre de progressão foi fornecida ou estimada a partir dos sete ensaios, mostrando melhoria estatisticamente significativa entre pacientes tratados com trastuzumabe em comparação ao grupo controle (HR 0,61; 95%IC 0,54-0,70, $p < 0,00001$). Encontrou-se baixa heterogeneidade entre estudos ($I^2 = 12\%$) e, a partir da análise de sensibilidade excluindo Blackwell (2010 *apud* Balduzzi et al., 2014, p.19), verificou-se benefício similar

favorecendo esquema de tratamento contendo trastuzumabe (HR 0,58; 95%IC 0,50-0,66; $p < 0,00001$).

Segundo Balduzzi *et al.* (2014), os estudos apresentaram dados sobre insuficiência cardíaca congestiva ou eventos cardíacos graves, sendo 35 casos (4,7%) de evento cardíaco grave em 738 do grupo trastuzumabe e 8 casos (1,1%) em 721 no grupo controle. Não foi encontrada heterogeneidade ($I^2 = 0\%$) e o resultado global da análise mostrou risco de eventos cardíacos severos com trastuzumabe (RR 3,49; 90%IC 1,88-6,47; $p = 0,0009$).

Deve-se mencionar que estudos incluídos na revisão sistemática de Balduzzi *et al.* (2014) possuem limitações, uma vez que houve recrutamento lento e interrompido recentemente em três dos sete estudos. Além disso, houve permissão para mudança do grupo controle para grupo de intervenção em três ensaios, que correspondem a um número de pacientes superior a 50% do total.

Conclui-se que existem evidências de qualidade moderada em relação ao uso do trastuzumabe no tratamento de câncer de mama HER2 positivo metastático, visto que produz melhora na sobrevida global, sobrevida livre de progressão e diminuição da mortalidade de um quinto após uma média de dois anos de acompanhamento, porém, há aumento do risco de toxicidade cardíaca grave de três a quatro vezes (Balduzzi *et al.*, 2014).

Conforme protocolo para tratamento do ICESP (2013, p.34), as pacientes são classificadas com câncer de mama HER2 positivo quando:

Superexpressão (IHQ 3+) e/ou amplificação [FISH > 2.2 cópias (relação cópias gene HER-2/CEP17) ou > 6 cópias (na ausência de correção para o número de cópias do CEP17)] do gene HER-2 (ICESP, 2013, p.34).

O tratamento para câncer de mama HER2 positivo é indicado para pacientes com linfonodo (LFN) negativo ($T \geq T1b$) e todos linfonodos (LFN) positivo. O regime de tratamento com quimioterapia e trastuzumabe são AC-TH ou TCH quando as pacientes tiverem risco cardiovascular e/ou outra contraindicação absoluta ou relativa ao uso de antraciclina (ICESP, 2013, p.35).

Tabela 4 - Esquema de terapia para câncer de mama HER2 positivo.

AC-TH			
Doxorrubicina	60mg/m²	IV	D1
Ciclofosfamida	600mg/m²	IV	D1
A cada 21 dias por 4 ciclos			
Paclitaxel	80mg/m²*	IV	D1
*Por 12 semanas [Não há dados de segurança e eficácia do esquema GEICAM (100mg/m²x8) em associação com o trastuzumabe].			
Trastuzumabe	8 mg/kg (1ª dose - dose de ataque) 6mg/kg a cada 21 dias - doses subsequentes**		
**Por 1 ano, iniciar junto com a primeira infusão de Paclitaxel.			
TCH			
Trastuzumabe	8 mg/kg (1ª dose - dose de ataque) 6mg/kg a cada 21 dias - doses subsequentes***		
Carboplatina	AUC de 6,0	IV	D1
Docetaxel	75 mg/m²	IV	D1
***Por 1 ano, iniciar junto com o primeiro ciclo. A cada 21 dias por 6 ciclos.			

Fonte: ICESP (2013).

Deve-se acrescentar ao regime de tratamento AC-TH a terapia hormonal quando pacientes forem hormônio responsivo (RH+). As pacientes são classificadas como hormônio responsivo (RH+) em caso de receptor de estrógeno (RE) $\geq 1\%$, independente do status do receptor de progesterona (RP).

Tabela 5 - Recomendações de hormonioterapia na pré-menopausa e pós-menopausa.

Pré-Menopausa		Pós-Menopausa	
Tamoxifeno	20mg/dia	Tamoxifeno por 2 anos	20 mg/dia
		Inibidor da Aromatase (IA) (após Tamoxifeno por 3 anos)	Anastrozol (1mg/d) ou Exemestano (25 mg/d) ou Letrozol (2,5 mg/d)
Administrar por 5 anos. Resultados de estudos clínicos nos próximos 5 anos definirão a duração adequada.		Como alternativa: 1. tamoxifeno por 5 anos, para pacientes de muito baixo risco (pT1pN0 e GH1/GH2 e RE e RPg fortemente expressos* e Ki67 < 13,5%) e/ou baixa expectativa de vida; 2. inibidor de aromatase por 2 anos seguido de tamoxifeno por 3 anos (total 5 anos) para pacientes com fatores de risco (LFN positivo e/ou Ki67 > 13,5 e/ou GH3).	

Fonte: ICESP (2013).

Indica-se tratamento com supressão ovariana e inibidor de aromatase em caso de pacientes na pré-menopausa com contraindicação ao tamoxifeno (ICESP, 2013, p.36).

Figura 1 - Esquemas quimioterápicos sugeridos para tratamento de câncer de mama.

Fonte: Elaboração própria a partir de ICESP (2013), PCDT (2014) e ESMO (2015).

* ACTH (Doxorrubicina + Ciclofosfamida + Paclitaxel + Trastuzumabe) e TCH (Docetaxel + Carboplatina + Trastuzumabe).

5 SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL NA AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE CÂNCER

O modelo de Markov composto de quatro estados de saúde foi estruturado a partir de Aboutorabi *et al.* (2015), Macedo *et al.* (2010) e Wardley (2006 *apud* Brigitte *et al.* 2010) para estimar desfechos e custos no câncer de mama HER2 positivo em quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.

Os dados referente às probabilidades de transição, razão de riscos e risco relativo são provenientes do ensaio clínico randomizado HERA (2005, 2017), sendo que as taxas dos estudos foram transformadas em probabilidades de transição de acordo com proposta do estudo Macedo *et al.* (2010)¹⁰.

Tabela 6 - Probabilidade de transição anual entre estados de saúde para câncer de mama.

Estado	Probabilidade
Livre de doença para local, regional e contralateral	0,036
Livre de doença para metástase	0,078
Livre de doença para morte	0,005
Local, regional e contralateral para metástase	0,078
Local, regional e contralateral para morte	0,020
Metástase para morte	0,295

Fonte: HERA (2005) e Macedo *et al.* (2010).

A taxa descreve número de ocorrências de um dado evento para um número de pacientes por unidade de tempo como, por exemplo, morte e recidiva. Assim, em um modelo de quatro estados, há dezesseis probabilidades de transição e, quando as probabilidades são constantes, é possível arranjar em uma matriz 4x4 de acordo com Beck e Pauker (1983 *apud* Sonnenberg e Beck, 1993, p.5).

Considerou-se uma coorte hipotética semelhante ao estudo HERA(2005) com idade mediana de 49 anos e câncer de mama inicial HER2 positivo.

¹⁰ Não foi descrito no estudo de Macedo *et al.* (2010) de que forma estimaram as probabilidades de transição a partir do estudo HERA (2015).

Figura 2 - Modelo de Markov para tratamento de câncer de mama.

Fonte: Adaptado de Aboutorabi *et al.* (2015), Macedo *et al.* (2010), e Wardley (2006 apud Brigitte *et al.* 2010).

*O modelo de Markov representado incluiu quatro estados de saúde: livre de doença (LD), recorrência loco-regional (recorrência local, regional e contralateral), metástase (recorrência distante) e morte.

No modelo, a totalidade das pacientes inicia no estágio livre de doença e nos ciclos subsequentes elas podem se mover para outros estados de saúde. Assim, pacientes do estado livre de doença podem permanecer no mesmo estado ou mover-se para estados de recorrência loco-regional, metástase e morte. As pacientes do estado loco-regional podem permanecer no mesmo estado ou mover-se para estados metástase e morte. Já pacientes do estado metástase não podem retornar aos estados anteriores, assim movem-se para estado morte ou permanecem em metástase.

As pacientes que se movem do estado livre de doença e loco-regional para estado morte recebem denominação de morte por outra causa que não câncer e as pacientes que se movem do estado metástase para estado morte recebem a denominação de morte devida ao câncer. Claramente, não é possível mover-se do estado morte para nenhum dos estados anteriores, assim, é o estado de absorção denominado em cadeias de Markov, um tipo especial de processo de Markov em que probabilidades de transição são constantes ao longo do tempo (Sonnenberg e Beck, 1993, p.5).

Figura 3 - Árvore de decisão para tratamento de câncer de mama HER2 positivo.

Fonte: Adaptado de Buendía *et al.* (2013).

De acordo com Sonnenberg e Beck (1993, p.4), a duração dos ciclos pode ser dada por um ano para um modelo que abrange a totalidade da história de vida de um paciente em eventos relativamente raros, sendo possível apenas mudança de transição para um estado diferente. A duração do ciclo é determinada de forma a representar um tempo clinicamente significativo, porém, deve-se considerar a disponibilidade de dados de probabilidade de transição na escolha.

No presente estudo, a duração de cada ciclo de Markov são 52 semanas, ou seja, um ano de tratamento com trastuzumabe, seguindo Protocolo Clínico e Diretrizes de Tratamento do Ministério da Saúde (2013) e Protocolo ICESP (2013), sendo horizonte de tempo de 11 anos que corresponde ao tempo de acompanhamento do estudo HERA (2017).

O presente modelo possui uma restrição denominada como suposição Markoviana ou propriedade de Markov, que estabelece ausência de memória nos processos em relação aos ciclos anteriores; ou seja, pacientes têm prognóstico idêntico independentemente de histórias de vida anterior. A hipótese markoviana não representa estritamente eventos médicos, porém, é necessária para modelar prognósticos com um número finito de estados de saúde (Sonnenberg e Beck, 1993, p.6).

O presente modelo de Markov segue como premissas:

- A recorrência de câncer de mama contralateral foi combinada com recorrência local e regional;
- Pacientes no braço adjuvante trastuzumabe experimentaram cardiotoxicidade no primeiro ano de tratamento (D. Slamon *et al.*, 2011 *apud* Aboutorabi *et al.*, 2015);
- A morte por câncer de mama ocorre apenas no estado de doença de metástase (Millar & Millward, 2007 *apud* Aboutorabi *et al.*, 2015);
- Pacientes em “recorrência loco-regional” podem realizar transição para “recorrência distante”, enquanto pacientes no estado “recorrência distante” permanecem no estado até a morte (D. Slamon *et al.*, 2011 *apud* Aboutorabi *et al.*, 2015);
- No estudo BCIRG 006, não foram relatadas mortes relacionadas à insuficiência cardíaca congestiva (ICC), assim, assumiu-se que mortalidade por ICC foi zero (D. Slamon *et al.*, 2011 *apud* Aboutorabi *et al.*, 2015).

A qualidade de vida atribuída aos diferentes estados de saúde foi estimada com base em valores de utilidade no intervalo de 0 a 1, sendo 0 utilidade para estado morte e 1 para perfeito estado de saúde. Não há valores descritos de utilidade para cada estado de saúde no Brasil, assim, foram utilizados valores da literatura internacional (Tengs; Wallace, 2000; Bell *et al.*, 2006; Wardley *et al.*, 2006; apud Macedo *et al.*, 2010).

Tabela 7 - Qualidade de vida por estados de saúde em câncer de mama.

Utilidade	Valores
Livre de doença	0,749
Local, regional e contralateral	0,810
Metástase	0,484

Fonte: Tengs e Wallace (2000), Bell *et al.* (2006), Wardley *et al.* (2006; apud Macedo *et al.* 2010, p. 478).

O valor do tratamento foi estimado a partir dos preços dos medicamentos que compõem esquema quimioterápico do modelo, incluindo preços medianos, médios, médias saneadas e custo anual de cada medicamento usado no esquema quimioterápico (Tabela 8), utilizando média saneada como forma de evitar grandes variações provocadas por valores extremos e considerado que diferenças em patamares de até 10% refletem variações normais de mercado (Santos, 2015).

Tabela 8 - Preços estimados para medicamentos na avaliação econômica. Brasil, 2018.

Medicamentos	Mediana (R\$)	Média (R\$)	Média Saneada (R\$)	Custo Anual (R\$)
Doxorrubicina (mg) *	24,83	21,45	24,99	963,72
Ciclofosfamida (mg) *	40,53	41,16	40,39	155,76
Paclitaxel (mg) *	32,98	126,93	27,71	1.424,83
Trastuzumabe 150 (mg) *	939,63	1500,82	939,40	41.333,60
Carboplatina (mg) *	52,76	55,90	51,60	1.230,74
Docetaxel (mg) *	96,95	180,34	69,09	2497,98
Tamoxifeno (cp) **	44,40	39,05	40,76	978,19
Anastrozol (cp) **	39,00	104,46	32,81	393,73
Exemestano (cp) **	598,83	558,47	616,82	7.401,84
Letrozol (cp) **	289,20	284,21	288,31	3.459,72

Fonte: Elaboração própria a partir de CMED (ANVISA), ICESP, BPS (Ministério da Saúde), Painel de Preços (Ministério do Planejamento) e Ata de Preços (SES-SP).

* Custo do medicamento utilizado por cada paciente de 60 kg e superfície corporal de 1,607

** Custo mensal (30 comprimidos)

6 RESULTADOS

Foram realizadas simulações computacionais para cada um dos quatro esquemas de terapia sugeridos TC / TCH, AC-T (Não é RH positivo) / AC-TH (Não é RH positivo), AC-T (RH positivo - Pré-menopausa) / AC-TH (RH positivo - Pré-menopausa) e AC-T (RH positivo - Pós-menopausa) / AC-TH (RH positivo - Pós-menopausa), de forma a estimar custos em reais e desfechos em anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ganhos ajustados por qualidade (AVAQ).

Os resultados mostraram que custos totais compostos no presente estudo pelos medicamentos de cada opção são semelhantes, assim, foi calculada mediana de custos (Tabela 9), apresentando-se valores com trastuzumabe, sem trastuzumabe e diferenças entre as opções.

Tabela 9 - Resumo dos resultados do modelo computacional.

Resultados	Com Trastuzumabe	Sem Trastuzumabe	Diferença
Anos de vida ganhos (AVG)	7,855952	7,296552	0,5594
Anos de vida ganhos ajustados por qualidade (AVAQ)	5,607677	5,180861	0,4268
Custos total (Medicamentos)	R\$ 48.872,00	R\$ 4.445,00	R\$ 44.427,16

Fonte: Elaboração própria.

O percurso da coorte hipotética de pacientes no intervalo de 11 anos no esquema de tratamento AC-T (RH positivo - Pós-menopausa) / AC-TH (RH positivo - Pós-menopausa) (Gráfico 1) aponta 36,72% das pacientes no estado livre de doença (LD) e 34,57% das pacientes no estado morte dentro do grupo com quimioterapia adjuvante com trastuzumabe (comb); enquanto há 26,22% das pacientes no estado livre de doença (LD) e 47,28% no estado morte dentro do grupo com quimioterapia sem trastuzumabe (padrao).

O estado loco-regional (LRC), englobando estados local, regional e contra-lateral, apresenta 12,76% das pacientes e o estado metastático (Metas) apresenta 15,94% das pacientes no grupo que recebeu quimioterapia adjuvante com trastuzumabe, sendo que há 12,76% no estado LRC e 13,72% no estado metastático no grupo quimioterapia sem trastuzumabe.

A semelhança no comportamento no estado LRC e metastático (Gráfico 2) pode estar relacionada com a duração do ciclo adotada de 1 ano. Em modelos de Markov para câncer mama metastático a duração do ciclo é um mês, este intervalo representa adequadamente as mudanças clínicas.

Gráfico 1 - Probabilidade em cada estado de saúde em câncer de mama.

* comb (com trastuzumabe) e padrão (sem trastuzumabe).

Gráfico 2 - Probabilidade por estado de saúde em câncer de mama.

* comb (com trastuzumabe) e padrão (sem trastuzumabe).

Em termos de gastos com medicamentos dos grupos sem trastuzumabe e com trastuzumabe em cada ano, observa-se elevação significativa do custo no grupo com trastuzumabe em relação ao grupo sem trastuzumabe no primeiro ano (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Custo dos medicamentos, anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ganhos ajustados por qualidade (AVAQ) em cada ano.

* comb (com trastuzumabe) e padrão (sem trastuzumabe).

A partir do segundo ano os custos dos medicamentos são idênticos, sendo que anos de vida ganhos e anos de vida ganhos ajustados por qualidade correspondentes ao período de 11 anos apontam valores de desfechos 0,5594 e 0,4268 respectivamente.

A razão custo-efetividade incremental (RCEI) para cada esquema de terapia em relação aos anos de vida ganhos e anos de vida ganhos ajustados por qualidade indica que não há significativa variação dos custos nas quatro opções (Tabela 10).

Tabela 10 - Resultados do modelo computacional para avaliação de terapias para câncer de mama.

Resultados	Custo total dos Medicamentos (R\$)	AVG	AVAQ	RCEI (R\$/AVG)	RCEI (R\$/AVAQ)
TCH	48.698,569	7,855952	5,607677	80.406,06	105.383,0
TC	3.719,422	7,296552	5,180861		
Diferença	44.979,15	0.5593991	0.4268161		
ACTH	46.334,238	7,855952	5,607677	78.291,51	102.611,6
ACT	2.537,965	7,296552	5,180861		
Diferença	43.796,27	0.5593991	0.4268161		
ACTH *	50.394,550	7,855952	5,607677	78.576,76	102.985,5
ACT *	6.438,708	7,296552	5,180861		
Diferença	43.955,84	0.5593991	0.4268161		
ACTH **	49.045,32	7,855952	5,607677	78.432,55	102.796,5
ACT **	5.170,15	7,296552	5,180861		
Diferença	43.875,17	0.5593991	0.4268161		

Fonte: Elaboração própria.

* Pré-menopausa

** Pós-menopausa.

A utilização da quimioterapia adjuvante com trastuzumabe apresenta custo R\$ 79.419,31 superior para cada ano de vida ganho e R\$ 104.089,7 superior para cada ano de vida ganho ajustado por qualidade em relação à quimioterapia sem trastuzumabe (Tabela 11).

Tabela 11 - Razão custo-efetividade incremental (RCEI) em relação a anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ganhos ajustados por qualidade (AVAQ).

Opção	Custo (R\$)	AVG	Custo Incremental (R\$)	AVG Incremental	RCEI (R\$/AVG)
Com Trastuzumabe	48.871,94	7,855952	44.427,16	0,5593991	79.419,31
Sem Trastuzumabe	4.444,78	7,296552			
Opção	Custo (R\$)	AVAQ	Custo Incremental (R\$)	AVAQ Incremental	RCEI (R\$/AVAQ)
Com Trastuzumabe	48.871,94	5,607677	44.427,16	0.4268161	104.089,7
Sem Trastuzumabe	4.444,78	5,180861			

Fonte: Elaboração própria.

Rascati (2010) menciona que há limitações associadas ao cálculo e à interpretação de razões custo-efetividade, assim, foi conduzida uma análise do benefício líquido incremental (BLI) para contornar restrições na interpretação dos resultados. Considerando RCEI com valor positivo localizado no primeiro quadrante do plano de custo-efetividade, a intervenção de interesse apresenta maior custo e maior efetividade que o tratamento padrão de comparação. No entanto, é um indicador insuficiente para afirmar que uma intervenção apresenta maior efetividade que compense o maior custo.

O indicador de benefício líquido incremental é positivo em casos nos quais há maior efetividade por unidade de custo adicional da intervenção, sendo negativa no caso contrário. O BLI é calculado a partir de:

$$BLI = (\lambda * \Delta E) - \Delta C$$

Sendo que: λ = máxima disposição a pagar por anos de vidas ganho ou anos de vida ajustado pela qualidade. Considerando-se como disposição a pagar no Brasil valores entre uma a quatro vezes o Produto Interno Bruto (PIB) per capita brasileiro no ano de 2016 (R\$ 30.4017,00), testou-se o BLI com limiares de um; 2; 3 e 4 vezes o valor do PIB per capita.

Deve-se ressaltar que não há um limiar de custo-efetividade estabelecido no Brasil, como apontado explicitamente no Reino Unido (£ 20,000 a £ 30,000 por QALY) (Soarez; Novaes, 2017). No entanto, o Projeto de Lei 415 está em tramitação no Senado Federal desde 2015, buscando tornar obrigatória definição e divulgação do parâmetro de custo-efetividade utilizado na análise das solicitações de incorporação de tecnologias no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) (Soarez; Novaes, 2017).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) indicou limiar de custo-efetividade em PIB per capita por DALY¹¹ em 2001, sendo consideradas intervenções de alta efetividade com valores de até uma vez PIB per capita e intervenções custo-efetivas com valores de até três vezes PIB per capita. Atualmente, a OMS não utiliza mais parâmetro de três vezes o valor do PIB per capita para estabelecer que uma tecnologia alternativa é custo-efetiva (Soarez; Novaes, 2017).

As opções custo-efetivas para cada um dos valores de limiar analisados, considerando anos de vida ganhos e anos de vida ganhos ajustados por qualidade, apontando valores

¹¹ DALY = Anos de vida ajustado pela incapacidade.

positivos e superiores a zero para cada um dos quatro esquemas de terapia considerados custo-efetivos (Tabela 12).

Tabela 12 - Benefício líquido incremental (BLI) para anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ganhos ajustados por qualidade (AVAQ).

BLI	Valores de disposição a pagar (λ)			
	R\$ 30.407,00	R\$ 60.814,00	R\$ 91.221,00	R\$ 121.628,00
TCH	0	0	6049.801	23059.45
TC	27969.5	10959.85	0	0
ACTH	0	0	7232.675	24242.32
ACT	26786.62	9776.974	0	0
ACTH *	0	0	7073.106	24082.76
ACT *	26946.19	9936.543	0	0
ACTH **	0	0	7153.775	24163.42
ACT **	26865.52	9855.875	0	0
BLI	Valores de disposição a pagar (λ)			
	R\$ 30.407,00	R\$ 60.814,00	R\$ 91.221,00	R\$ 121.628,00
TCH	0	0	0	6933.637
TC	32000.95	19022.76	6044.559	0
ACTH	0	0	0	8116.511
ACT	30818.08	17839.88	4861.685	0
ACTH *	0	0	0	7956.942
ACT *	30977.65	17999.45	5021.254	0
ACTH **	0	0	0	8037.61
ACT **	30896.98	17918.78	4940.585	0

Fonte: Elaboração própria.

* Pré-menopausa.

** Pós-menopausa.

*** ACT (Doxorrubicina + Ciclofosfamida + Paclitaxel) e TC (Docetaxel + Carboplatina).

**** ACTH (Doxorrubicina + Ciclofosfamida + Paclitaxel + Trastuzumabe) e TCH (Docetaxel + Carboplatina + Trastuzumabe).

A análise de sensibilidade probabilística realizada por meio da simulação Monte Carlo e apresentada por meio do plano de custo-efetividade indicou ausência de variação no custo adicional dos medicamentos; no entanto, há uma variação no efeito em anos de vida ganhos ajustado pela qualidade (Gráfico 4). O ponto azul refere-se ao grupo que recebeu quimioterapia sem trastuzumabe e os pontos em vermelho correspondem a mil simulações do

grupo que recebeu quimioterapia adjuvante com trastuzumabe. O anexo B apresenta o código para realizar a simulação.

A ausência de variação no custo incremental está relacionada ao fato do custo do trastuzumabe incidir somente no primeiro ano de tratamento, a partir do segundo ano até o quinto ano incidem custos da hormonioterapia, que inferiores ao custo do trastuzumabe. No presente estudo, não foram estimados custos hospitalares ou custos referentes a consultas, exames, internações e cirurgias nos estados livre de doença, recorrência loco-regional e metástase, assim, os custos globais não foram sujeitos a mudanças de preços de tais serviços em nenhum dos cenários projetados.

Gráfico 4 - Plano de Custo-Efetividade.

* comb (com trastuzumabe) e padrão (sem trastuzumabe).

A probabilidade de custo-efetividade das duas opções de terapia em relação à disposição a pagar demonstra que, caso seja considerado limiar de custo-efetividade de 1 PIB per capita, a probabilidade da quimioterapia adjuvante com trastuzumabe ser custo-efetiva é zero com RCEI calculada para anos de vida ganhos (R\$ 79.419,31) e anos de vida ajustado pela qualidade (R\$ 104.089,7). No caso de limiar de custo-efetividade de 3 PIB per capita, a probabilidade da quimioterapia adjuvante com trastuzumabe ser custo-efetiva é

aproximadamente 75% para anos de vida ganhos e de apenas 25% para anos de vida ganhos ajustados por qualidade de acordo com o gráfico 5.

Gráfico 5 - Curva de aceitabilidade de custo-efetividade.

* comb (com trastuzumabe) e padrão (sem trastuzumabe).

O custo da quimioterapia sem trastuzumabe é sensível aos preços do tamoxifeno e anastrozol (Gráfico 6), enquanto o custo da quimioterapia adjuvante com trastuzumabe é sensível aos preços do tamoxifeno e anastrozol, assim como a razão de risco (rr) (Gráfico 7).

Gráfico 6 - Análise de sensibilidade em relação ao custo para quimioterapia sem trastuzumabe (padrão).

* padrão (sem trasztuzumabe).

Gráfico 7 - Análise de sensibilidade em relação ao custo quimioterapia adjuvante com trastuzumabe (comb).

* comb (com trastuzumabe) e padrão (sem trasztuzumabe).

A análise de sensibilidade determinística realizada nos quatro esquemas de terapia indica sensibilidade a mudanças nos valores das mesmas variáveis, à exceção de insensibilidade das terapias TCH, TC, ACTH e ACT (não é RH positivo) aos preços do tamoxifeno e anastrozol, considerando que não são medicamentos incluídos no esquema de terapia. Já terapias ACTH Pré-Menopausa e ACT Pré-Menopausa não são sensíveis ao anastrozol pelo mesmo motivo.

O efeito é sensível a razão de risco (rr), sendo que valores maiores da razão de risco em relação ao valor base diminuem efeito e valores menores da razão de risco em relação ao valor base aumentam efeito no grupo com quimioterapia adjuvante com trastuzumabe (Gráfico 8). O valor do RCEI em relação a cada variável (razão de risco, custo dos medicamentos e taxa de desconto) é sensível apenas a razão de risco e discretamente ao custo do tamoxifeno (Gráfico 9).

Gráfico 8 - Análise de sensibilidade em relação ao efeito para quimioterapia adjuvante com trastuzumabe (comb).

* comb (com trastuzumabe) e padrão (sem trastuzumabe).

Gráfico 9 - Análise de sensibilidade em relação ao ICER.

* comb (com trastuzumabe) e padrão (sem trasztuzumabe).

7 CONCLUSÃO

O presente trabalho teve como objetivo realizar uma simulação computacional para avaliação econômica do tratamento de câncer de mama HER2 positivo no contexto do Sistema Único de Saúde Brasileiro, estimando custos em reais e desfechos em anos de vida ganhos e anos de vida ganhos ajustados por qualidade.

Considerando ausência de limiar de custo-efetividade estabelecido no Brasil, assim como debate sobre estabelecimento de um limiar nacional no âmbito da incorporação de tecnologias de saúde ao SUS via Projeto de Lei do Senado 415 desde 2015, foram utilizadas quatro propostas de valores como possíveis limiares de custo-efetividade uma; 2, 3 e 4 vezes o valor do PIB per capita brasileiro.

Consequentemente, o presente estudo demonstra que a quimioterapia adjuvante com trastuzumabe é custo-efetiva dependendo do limiar de custo-efetividade estipulado. Os resultados obtidos por meio de modelagem computacional baseada em modelo de Markov, derivado de elementos da literatura sobre câncer de mama HER2 positivo, indicam que quimioterapia adjuvante com trastuzumabe é custo-efetiva somente caso seja estipulado limiar de custo-efetividade com valor de três vezes PIB per capita brasileiro por anos de vida ganhos ou quatro vezes PIB per capita brasileiro por anos de vida ganhos ajustados por qualidade.

O estudo *Herceptin Adjuvant* (HERA) aponta que quimioterapia com trastuzumabe reduz recorrência e, particularmente, recorrência à distância do câncer de mama, porém, há acréscimo modesto da sobrevida global das pacientes. O presente estudo identificou resultados similares na modelagem computacional para um horizonte de tempo de 11 anos.

Uma das limitações do presente estudo é a ausência de mensuração de custos de procedimentos de saúde, como consultas, exames, internações e cirurgias para tratamento de pacientes em estados livre de doença, loco-regional e metastático no modelo computacional apresentado. Tais valores podem representar diferenças significativas no custo total entre opções de tratamento consideradas e, portanto, razão custo-efetividade incremental das estratégias de tratamento.

Ademais, estimou-se um modelo simples de Markov (homogêneo) para câncer de mama inicial e localmente avançado HER2 positivo com um horizonte de tempo relativo a 11 anos de tratamento, conforme dados do estudo HERA (2015, 2017). Sugere-se que sejam feitas extensões do presente estudo a partir de modelo de Markov tempo dependente (não homogêneo), que permitiria aplicar um horizonte de tempo de 50 anos, considerando a esperança de vida e verificação dos resultados do tratamento ao longo da vida das pacientes.

Avaliações econômicas recentes apresentam uma análise de custo efetividade comparando quimioterapia sem trastuzumabe em relação a quimioterapia com trastuzumabe com 6 meses, 9 meses e 12 meses e também investigam a heterogeneidade da idade das pacientes.

Recentemente, a CONITEC incorporou trastuzumabe para câncer de mama metastático HER2 positivo, assim, o desenvolvimento de modelo de Markov tempo dependente com três estados de saúde (metastático, metastático em progressão e morte) com duração de ciclos de um mês e horizonte de tempo de 50 anos permitiria simular benefícios da quimioterapia adjuvante com trastuzumabe proporciona às pacientes metastáticas.

Por fim, é necessária investigação de custos e desfechos de pacientes na rotina prática em clínica, sob tratamento com quimioterapia adjuvante com trastuzumabe, assim como ampliação do modelo com novas alternativas de tratamento referente à quimioterapia com trastuzumabe e pertuzumabe.

REFERÊNCIAS¹²

Aboutorabi A, Hadian M, Ghaderi H, Salehi M, Ghiasipour M. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab in the adjuvant treatment for early breast cancer. *Glob J Health Sci*. 2015;7(1):98-106.

American Cancer Society. [Internet]. Breast cancer; 2014. [citado 16 set. 2015]. Available from: <<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf>>

Ayres LR. Uso de trastuzumabe para o tratamento de mulheres com câncer de mama HER2 positivo: um estudo farmacoepidemiológico [tese]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2015.

Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, Tagliabue L, Pistotti V, Moja L, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD006242.

Brasil. Ministério da Saúde, Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Avaliação de tecnologias em Saúde: institucionalização das ações no Ministério da Saúde. *Rev Saude Publica*. 2006; 40(4):743-7.

Brasil. Ministério da Saúde, Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Consolidação da área de avaliação de tecnologias em saúde no Brasil. *Rev Saude Publica*. 2010a;44(2):381-3.

Brasil. Ministério da Saúde, Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2010b.

Brasil. Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer. Sumário Executivo. Políticas e ações para prevenção do câncer no Brasil: alimentação, nutrição e atividade física. Rio de Janeiro: INCA, 2009.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Resumos. Alimentos, nutrição, atividade física e prevenção de câncer: uma perspectiva global. Rio de Janeiro: INCA, 2007.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC). Trastuzumabe para tratamento do câncer de mama inicial. Brasília: Ministério da Saúde; 2012a.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC). Trastuzumabe para tratamento do câncer de mama avançado. Brasília: Ministério da Saúde; 2012b.

¹² De acordo com Estilo Vancouver

Buendía JA, Vallejos C, Pichón-Rivière A. An economic evaluation of trastuzumab as adjuvant treatment of early HER2-positive breast cancer patients in Colombia. *Biomédica*. 2013;33(3):411-417.

Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017;389(10075):1195-1205.

Chaudhry ZW, Brown RV, Fawole OA, Wilson R, Gudzone KA, Maruthur NM, et al. Comparative effectiveness of strategies to prevent weight gain among women with and at risk for breast cancer: a systematic review. *Springerplus*. 2013; 2(1):277.

Chen T, Xu T, Li Y, Liang C, Chen J, Lu Y, et al. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2011;37(4):312-20.

Cooper NJ, Abrams KR, Sutton AJ, Turner D, Lambert PC. A Bayesian approach to Markov modelling in cost-effectiveness analyses: application to taxane use in advanced breast cancer. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A*. 2003; 166(3):389-405.

De Soarez PC, Novaes HMD. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. *Cad Saude Publica*. 2017; 33(4): e00040717.

Dobrow RP. Introduction to stochastic processes with R. New Jersey: John Wiley & Sons; 2016.

Essers BAB, Seferina SC, Tjan-Heijnen VCG, Severens JL, Novák A, Pompen M, et al. Transferability of model-based economic evaluations: the case of trastuzumab for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer in the Netherlands. *Value Health*. 2010;13(4):375-80.

Harbecka N, Jakeszb R. St. Gallen 2007: Breast cancer treatment Consensus Report. *Breast Care* 2007;2(3):130-4.

ICESP - Instituto do Câncer de São Paulo. Manual de Condutas em Oncologia. São Paulo: Atheneu; 2013. p.31-8.

Macedo A, Monteiro I, Andrade S, Cirrincione A, Ray J. Custo-efetividade de trastuzumab no tratamento de doentes com cancro da mama em estádios iniciais em Portugal. *Acta Med Port*. 2010;23:475-82.

Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2012; (4):CD006243.

Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659-72.

Rascati KL. Introdução à Farmacoeconomia. Porto Alegre: Artmed, 2010.

Santos FB. Preço de referência em compras públicas (ênfase em medicamentos). [acesso em 9 fev. 2015]. Disponível em: <http://portal.tcu.gov.br/biblioteca-digital/preco-de-referencia-em-compras-publicas-enfase-em-medicamentos.htm>

Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rhtger E, et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(Suppl 5):v8-v30.

Silva EM, Silva MT, Elias FTS. Sistemas de saúde e avaliação de tecnologias em saúde. In: Nita ME, Campino ACC, Secoli SR, Sarti FM, Nobre MRC, Costa AMN, et al, organizadores. *Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão.* Porto Alegre: Artmed; 2010.

Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making.* 1993;13(4): 322-38.

Vici P, Pizzuti L, Natoli C, Moscetti L, Mentuccia L, Vaccaro A, et al. Outcomes of HER2-positive early breast cancer patients in the pre-trastuzumab and trastuzumab eras: a real-world multicenter observational analysis. *The RETROHER study. Breast Cancer Res Treat.* 2014;147(3):599-607.

WCRF/AICR - World Cancer Research Fund International/ American Institute for Cancer Research. Continuous update project report: Food, nutrition, physical activity, and the prevention of breast cancer. London/Washington, DC: WCRF/AICR; 2010.

WCRF/AICR - World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity, and Breast Cancer Survivors. London/Washington, DC: WCRF/AICR; 2014.

WHO - World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva: WHO; 2003. Recommendations for preventing cancer; p. 95-104.

Yin W, Jiang Y, Shen, Z, Shao Z, Lu J. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *PLoS One.* 2011;6(6):e21030.

ANEXO A - AMSTAR*

Questão	Balduzzi <i>et al.</i> 2014	Moja <i>et al.</i> 2012	Yin <i>et al.</i> 2011	Chen <i>et al.</i> 2010
1. Foi fornecido um projeto <i>a priori</i> ?	sim	sim	não	não
2. Seleção de estudos e extração de dados foi realizada duplamente?	sim	sim	sim	sim
3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?	sim	sim	sim	não
4. A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão?	sim	sim	não	não
5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	sim	sim	não	não
6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?	sim	sim	sim	sim
7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	sim	sim	sim	sim
8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?	sim	sim	sim	sim
9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados?	sim	sim	sim	sim
10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?	sim	sim	não	não
11. O conflito de interesses foi informado?	sim	sim	sim	sim
TOTAL	11/ 11	11/11	7/11	6/11

*QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS, CLASSIFICADA PELA ESCALA “ASSESSMENT OF MULTIPLE SYSTEMATIC REVIEWS”.

ANEXO B - CÓDIGO DO MODELO COMPUTACIONAL EM R.

Modelo Simples de Markov (Homogêneo)

```

par_mod <- define_parameters(
  # Taxa de desconto anual
  dr = 0.04,
  # Razão de risco (Hazard Ratio) = rr
  # Dados obtidos do estudo HERA (2017)
  # (HR = 0.76 95% IC 0.68 - 0.86) - 1 ano de tratamento com trastuzumabe
  rr = ifelse(markov_cycle <= 11, .76, 1),
  # ttz = trastuzumabe
  # Custo da quimioterapia padrão com Trastuzumabe, recebe a linha de tratamento com duração
  # de 1 ano.
  cost_ttz = ifelse(markov_cycle <= 1, 43877.91, 0),
  # Custo da quimioterapia padrão sem Trastuzumabe.
  cost_padrao = ifelse(markov_cycle <= 1, 2544.31, 0),

  # Esquemas de tratamento com RH positivo
  # No esquema de tratamento ACTH com RH positivo deve se considerar os tempos adequados de
  # utilização do Tamoxifeno e Inibidor de Aratomase.
  # Custo da quimioterapia padrão com Trastuzumabe + RH positivo - Pós - Menopausa.
  # Tamoxifeno
  cost_tamoxifeno = ifelse(markov_cycle >= 2 & markov_cycle <= 3, 978.19, 0),
  # Anastrozol
  cost_anastrozol = ifelse(markov_cycle >= 4 & markov_cycle <= 6, 393.73, 0)
)

# Probabilidades de transição
mat_BC <- define_transition(0.8801425, 0.0364, 0.07847, 0.0049875,
                           0, 0.90164762, 0.07847, 0.01988238,
                           0, 0, 0.705, 0.29500,
                           0, 0, 0, 1
                           , state_names = c("LD", "LRC", "Metas", "Morte"))

```

```
# Razão de risco
```

```
rr <- .76
```

```
# O grupo que recebeu quimioterapia com trastuzumabe (comb) tem suas probabilidades de transição multiplicadas por  $rr = 0.76$ , a razão de risco de evento para a população tratada com quimioterapia com trastuzumabe (comb). Quando  $rr < 1$ , o grupo de quimioterapia com trastuzumabe (comb) tem menos chance de transição para estados de saúde mais avançados.
```

```
# C é o evento complementar, uma vez que é uma matriz estocástica e cada linha soma 1.
```

```
mat_BC_ttz <- define_transition( C,      0.0364*rr,  0.07847*rr,  0.0049875*rr,
                                0,          C,  0.07847*rr,  0.01988238*rr,
                                0,          0,          C,      0.29500*rr,
                                0,          0,          0,          1
                                , state_names = c("LD", "LRC", "Metas", "Morte"))
```

```
# Valores de custos para os estados de saúde (estados markovianos)
```

```
cost_padrao <-      2544.31 # custo para a quimioterapia padrao por ano
cost_ttz <-      43877.91 # custo para o trastuzumabe por ano
cost_tamoxifeno <-  978.19 # custo para o tamoxifeno por ano
cost_anastrozol <- 393.73 # custo para o anastrozol por ano
```

```
# cost_health foi adotado o valor zero, uma vez que não há dados disponíveis.
```

```
cost_health_padrao <- 0 # custo para administrar a quimioterapia padrao por ano
cost_health_ttz <- 0 # custo para administrar o trastuzumabe por ano
```

```
state_LD <- define_state(
```

```
  cost_health = discount(dispatch_strategy(
    padrao = cost_health_padrao,
    comb = cost_health_padrao + cost_health_ttz
  ), .04),
```

```
  cost_drugs = discount(dispatch_strategy(
    padrao = cost_padrao + cost_tamoxifeno + cost_anastrozol,
    comb = cost_padrao + cost_tamoxifeno + cost_anastrozol + cost_ttz
  ), .04),
```

```
  cost_total = cost_health + cost_drugs,
  utility = discount(0.749, .04)
)
```

```
state_LRC <- define_state(
```

```
  cost_health = discount(dispatch_strategy(
    padrao = cost_health_padrao,
    comb = cost_health_padrao + cost_health_ttz
  ), .04),
```

```
  cost_drugs = discount(dispatch_strategy(
    padrao = cost_padrao + cost_tamoxifeno + cost_anastrozol,
    comb = cost_padrao + cost_tamoxifeno + cost_anastrozol + cost_ttz
  ), .04),
```

```
  cost_total = cost_health + cost_drugs,
  utility = discount(0.810, .04)
)
```

```

state_Metas <- define_state(

  cost_health = discount(dispatch_strategy(
    padrao = cost_health_padrao,
    comb = cost_health_padrao + cost_health_ttz
  ), .04),

  cost_drugs = discount(dispatch_strategy(
    padrao = cost_padrao + cost_tamoxifeno + cost_anastrozol,
    comb = cost_padrao + cost_tamoxifeno + cost_anastrozol + cost_ttz
  ), .04),

  cost_total = cost_health + cost_drugs,
  utility = discount(0.484, .04)
)

state_Morte <- define_state(

  cost_health = 0,

  cost_drugs = 0,

  cost_total = 0,

  utility = 0
)

# Definição das estratégias

strat_BC <- define_strategy(transition = mat_BC, LD=state_LD, LRC=state_LRC,
Metas=state_Metas, Morte=state_Morte)

strat_BC_ttz <- define_strategy(transition = mat_BC_ttz, LD=state_LD, LRC=state_LRC,
Metas=state_Metas, Morte=state_Morte)

# As estratégias são iguais, dentro do estado está definido a estratégia padrao e comb que
se refere ao tratamento sem e com trastuzumabe, respectivamente.

# Correndo o modelo

res_mod <- run_model(

  padrao = strat_BC,
  comb = strat_BC_ttz,
  parameters = par_mod,
  cycles = 11,
  cost = cost_total,
  effect = utility,
  init = c(LD=1,LRC=0,Metas=0,Morte=0)

)

Limiar adotado para custo-efetividade

summary(res_mod, threshold = c(30407, 60814, 91221, 121628))

```

2) Análise Probabilística de Incerteza

```

param <- define_parameters(

# Taxa de desconto anual

dr = 0.04,

# Razão de risco = rr

# Dados obtidos do estudo HERA (2017)

# (HR = 0.76 95% IC 0.68 - 0.86) - 1 ano de tratamento com trastuzumabe.

rr = ifelse(markov_cycle <= 11, .76, 1),

# Custo do tratamento com o Trastuzumabe, recebe a linha de tratamento com duração de 1 ano
.
cost_ttz = ifelse(markov_cycle <= 1, 43877.91, 0),

# ttz = trastuzumabe

# Custo da quimioterapia padrão (sem trastuzumabe), recebe a linha de tratamento com
duração de 1 ano.

cost_padrao = ifelse(markov_cycle <= 1, 2544.31, 0),

dr = .04,

p_LD_LD_padrao = 0.8801425,
p_LD_LRC_padrao = 0.0364,
p_LD_Metas_padrao = 0.07847,
p_LD_Morte_padrao = 0.0049875,

p_LRC_Metas_padrao = 0.07847,
p_LRC_Morte_padrao = 0.01988238,

p_Metas_Morte_padrao = 0.295,

p_LD_LRC_comb = p_LD_LRC_padrao * rr,
p_LD_Metas_comb = p_LD_Metas_padrao * rr,
p_LD_Morte_comb = p_LD_Morte_padrao * rr,

p_LRC_Metas_comb = p_LRC_Metas_padrao * rr,
p_LRC_Morte_comb = p_LRC_Morte_padrao * rr,

p_Metas_Morte_comb = p_Metas_Morte_padrao * rr,

p_LD_LD_comb = 1 - (p_LD_LRC_comb + p_LD_Metas_comb + p_LD_Morte_comb),

cost_ttz = ifelse(markov_cycle <= 1, 43877.91, 0),

cost_padrao = ifelse(markov_cycle <= 1, 2544.31, 0),

# Refere-se ao cost_health , ou seja, os custo hospitalar para cada estado de saúde.

cost_LD = 0 ,
cost_LRC = 0 ,
cost_Metas = 0 ,

# Esquemas de tratamento com RH positivo

# No esquema de tratamento ACTH com RH positivo deve se considerar os tempos adequados de
utilização do Tamoxifeno e Inibidor de Aratomase.
# Custo da quimioterapia padrão com Trastuzumabe + RH positivo - Pós - Menopausa.

```

```

# Tamoxifeno
cost_tamoxifeno = ifelse(markov_cycle >= 2 & markov_cycle <= 3, 978.19, 0),

# Anastrozol
cost_anastrozol = ifelse(markov_cycle >= 4 & markov_cycle <= 6, 393.73, 0)

)

mat_trans_padrao <- define_transition(

  p_LD_LD_padrao, p_LD_LRC_padrao,    p_LD_Metas_padrao,    p_LD_Morte_padrao,
                    0,                  C,    p_LRC_Metas_padrao,    p_LRC_Morte_padrao,
                    0,                  0,      C,    p_Metas_Morte_padrao,
                    0,                  0,      0,      1
)

mat_trans_comb <- define_transition(

  p_LD_LD_comb, p_LD_LRC_comb,    p_LD_Metas_comb,    p_LD_Morte_comb,
                    0,                  C,    p_LRC_Metas_comb,    p_LRC_Morte_comb,
                    0,                  0,      C,    p_Metas_Morte_comb,
                    0,                  0,      0,      1
)

```

A definição de estado.

```

state_LD <- define_state(
  cost_health = 0,
  cost_drugs = dispatch_strategy(
    padrao = cost_padrao + cost_tamoxifeno + cost_anastrozol,
    comb = cost_padrao + cost_tamoxifeno + cost_anastrozol + cost_ttz
  ),
  cost_total = discount(cost_health + cost_drugs, .04),
  utility = discount(0.749, .04)
)

state_LRC <- define_state(
  cost_health = 0,
  cost_drugs = dispatch_strategy(
    padrao = cost_padrao + cost_tamoxifeno + cost_anastrozol,
    comb = cost_padrao + cost_tamoxifeno + cost_anastrozol + cost_ttz
  ),
  cost_total = discount(cost_health + cost_drugs, .04),
  utility = discount(0.810, .04)
)

state_Metas <- define_state(
  cost_health = 0,
  cost_drugs = dispatch_strategy(
    padrao = cost_padrao + cost_tamoxifeno + cost_anastrozol,
    comb = cost_padrao + cost_tamoxifeno + cost_anastrozol + cost_ttz
  ),
  cost_total = discount(cost_health + cost_drugs, .04),
  utility = discount(0.484, .04)
)

state_Morte <- define_state(
  cost_health = 0,
  cost_drugs = 0,
  cost_total = discount(cost_health + cost_drugs, .04),
  utility = 0
)

```


As estratégias devem primeiro ser definidas e executadas como em uma análise determinística padrão.

```
strat_padrao <- define_strategy(
  transition = mat_trans_padrao,
  state_LD,
  state_LRC,
  state_Metas,
  state_Morte
)

strat_comb <- define_strategy(
  transition = mat_trans_comb,
  state_LD,
  state_LRC,
  state_Metas,
  state_Morte
)

res_mod <- run_model(
  init = c(1,0,0,0),
  padrao = strat_padrao,
  comb = strat_comb,
  parameters = param,
  cycles = 11,
  cost = cost_total,
  effect = utility
)
```

Distribuições de reamostragem

Os seguintes parâmetros serão reamostrados:

- a) Razão de risco = rr .
- b) Custos (de modo que o custo seja sempre positivo).
- c) Probabilidade de transição da metástase até a morte.
- d) As probabilidades de transição do estado Livre de Doença (LD).

```
# rr
log(0.76)
# intervalo confiança inferior - 95%
log(0.68)
# intervalo confiança superior - 95%
log(0.86)
# Variância
se_log <- (log(0.86) - log(0.68))/(2*1.96)
(sdlog <- se_log)
# Reamostragem
rr ~ lognormal(mean = .76, sdlog = 0.05990806)
cost_LD ~ make_gamma(mean = 0, sd = sqrt(0))
```

```
rsp <- define_psa(
  rr ~ lognormal(mean = .76, sdlog = 0.05990806),
  cost_LD ~ gamma(mean = 0, sd = sqrt(0)),
  cost_LRC ~ gamma(mean = 0, sd = sqrt(0)),
  cost_Metas ~ gamma(mean = 0, sd = sqrt(0)),
  p_Metas_Morte_padrao ~ binomial(prob = 0.295, size = 100),
  p_LD_LD_padrao + p_LD_LRC_padrao + p_LD_Metas_padrao + p_LD_Morte_padrao ~ multinomial(88
0.1425, 36.4, 78.47, 4.9875)
)
```

Executando um modelo probabilístico

```
pm <- run_psa(
  model = res_mod,
  psa = rsp,
  N = 1000
)
summary(res_mod, threshold = c(30407, 60814, 91221, 121628))
```

3) Análise de Sensibilidade Determinística

Variando 10% acima e abaixo do valor base.

```
(cost_padrao_inferior <- 0.9*2544.31)
(cost_padrao_superior <- 1.1*2544.31)
(cost_tamoxifeno_inferior <- 0.9*978.19)
(cost_tamoxifeno_superior <- 1.1*978.19)
(cost_anastrozol_inferior <- 0.9*393.73)
(cost_anastrozol_superior <- 1.1*393.73)
(cost_ttz_inferior <- 0.9*43877.91)
(cost_ttz_superior <- 1.1*43877.91)
```

Parâmetros:

```
se <- define_dsa(
  rr, 0.49, 0.85,
  # rr variando de 0.49 a 0.85
  cost_padrao, 2289.879, 2798.741,
  # Custo padrao variando 10% em relação ao valor base
  cost_ttz, 39490.12, 48265.7,
  # Custo trastuzumabe variando 10% em relação ao base
  cost_tamoxifeno, 880.371, 1076.009,
```

```
# Custo tamoxifeno variando 10% em relação ao valor base
  cost_anastrozol, 354.357, 433.103,
# Custo anastrozol variando 10% em relação ao valor base
  dr, 0.03, 0.05
# Desconto variando de 3 a 5%
)

res_dsa <- run_dsa(
  model = res_mod,
  dsa = se
)
```