

# Análise de custo-efetividade de um painel genético no câncer de mama precoce na saúde suplementar brasileira

*Cost-effectiveness analysis of a genetic panel in early breast cancer in Brazilian supplementary health*

Harli Pasquini Netto<sup>1</sup>, Yohanna Ramires<sup>1</sup>, Beatriz Böger<sup>2</sup>, Bianca Fontana Aguiar<sup>3</sup>, Jolline Lind<sup>4</sup>, Moacir Pires Ramos<sup>5</sup>, Jaime Luis Lopes Rocha<sup>6</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v13.n2.p117-27

## Palavras-chave:

custo-efetividade, teste de 21 genes, saúde suplementar, medicina baseada em evidências, oncologia, câncer de mama

## Keywords:

cost-effectiveness, 21-gene recurrence score, health care provider, evidence-based medicine, oncology, breast cancer

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o custo-efetividade do uso de um painel genético de 21 genes em pacientes adultas diagnosticadas com câncer de mama em estágio inicial em uma operadora de saúde com mais de 500.000 vidas. **Métodos:** Foi utilizada uma coorte prospectiva seguida de um estudo de custo-efetividade entre os pacientes que utilizaram Oncotype DX® em 2020. Calcularam-se as despesas totais de cada esquema de quimioterapia (QT), somando-se os custos dos produtos e taxas de infusão. **Resultados:** Das 35 pacientes que utilizaram o teste de 21 genes no período avaliado, 60% (n = 21) não necessitaram de QT. Quando aplicadas simulações, houve custo evitado de R\$ -1.945.448,88 (custos incrementais potenciais de R\$ -6.488.207,56 até R\$ 443.485,26, dependendo do esquema de QT escolhido). **Conclusão:** A inserção do teste de 21 genes na jornada do tratamento de câncer de mama na saúde suplementar evidenciou significativa relevância, pois contribuiu com o uso adequado da terapêutica, garantindo a sustentabilidade do sistema de saúde. Apresentando-se como uma opção custo-efetiva para a maioria dos esquemas de QT em comparação com a sua não utilização no tratamento, para a saúde suplementar brasileira.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the cost-effectiveness of the use of a genetic panel of 21 genes in adult patients diagnosed with early stage breast cancer in a healthcare provider with more than 500,000 lives. **Methods:** A prospective cohort study was conducted, followed by cost-effectiveness, among patients who used Oncotype DX®, in 2020. The total costs of each chemotherapy scheme (QT) were calculated, adding the costs of the products and infusion fees. **Results:** Of the 35 patients who used 21 gene tests in the evaluation period, 60% (n = 21) did not require QT. When simulations were applied, there was an avoided cost of R\$ -1.945.448,88 (Potentials incremental costs from -R\$ 6.488.207,56 to +R\$ 443.485,26, depending on the chosen QT scheme). **Conclusion:** The insertion of 21-Gene recurrence score in the breast cancer treatment journey in supplementary health showed significant relevance, as it contributes to the appropriate use of therapy, guaranteeing the sustainability of the health system. Presenting itself as a cost-effective option for most QT schemes compared to not being used in treatment, for Brazilian supplementary health System.

Recebido em: 14/05/2021. Aprovado para publicação em: 10/07/2021.

1. Mestre em Ciências Farmacêuticas, Centro de Pesquisa e Inovação, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

2. Doutora em Ciências Farmacêuticas, Centro de Pesquisa e Inovação, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

3. Especialista em Saúde da Criança e do Adolescente, Centro de Pesquisa e Inovação, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

4. Mestre em Enfermagem, Centro de Pesquisa e Inovação, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

5. Epidemiologista, Centro de Pesquisa e Inovação, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

6. Infectologista, professor de Infectologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Centro de Pesquisa e Inovação, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

**Instituição onde o trabalho foi executado:** Centro de Pesquisa e Inovação, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

**Financiamento:** Não houve.

**Congressos:** Não houve.

**Autor correspondente:** Harli Pasquini Netto. Avenida Affonso Penna, 297, Taramã, Curitiba, PR, Brasil. CEP: 82530-280. Telefone: +55 (42) 99920-6968. E-mail: netto\_pasquini@hotmail.com

## Introdução

Com aproximadamente 2,1 milhões de novos diagnósticos por ano no mundo, o câncer de mama é o tipo mais incidente de câncer em mulheres, representando 24,2% do total de casos em 2018. Em 2020, foram estimados 66.280 novos casos para o Brasil, o que representa uma taxa de incidência de 43,74 casos a cada 100.000 mulheres. A doença apresenta uma taxa de mortalidade ajustada pela população mundial em curva ascendente, sendo a primeira causa de morte por câncer na população feminina brasileira, com 13,84 óbitos/100.000 mulheres em 2018 (Inca, 2020; WHO, 2018).

Pacientes que apresentam câncer de mama positivo para receptor de estrogênio (ER+) em estágio inicial se beneficiam da terapia endócrina adjuvante. Em contrapartida, o benefício da quimioterapia (QT) adjuvante em termos de prevenção ou retardo da recorrência após a cirurgia primária é incerto e encontrado apenas em um pequeno grupo de pacientes. Embora os benefícios do emprego de QT nesse nicho de pacientes ainda não tenham sido plenamente evidenciados, altas taxas de prescrição indicam que um número significativo de indivíduos pode ser submetido a um tratamento com altos índices de eventos adversos, custos agregados elevados e apenas uma possibilidade limitada de alcançar benefícios para a saúde. Nesse contexto, ferramentas preditivas de avaliação de risco auxiliam na decisão de prescrever ou não QT para pacientes com câncer de mama ER+ em estágio inicial. Essas ferramentas apresentam potencial para reduzir o custo final do tratamento do câncer de mama, visto que os tratamentos quimioterápicos possuem alto peso no montante final do orçamento para o pagador, sem mencionar a toxicidade para as pacientes (Kip *et al.*, 2015; Raldow *et al.*, 2016).

Ensaio moleculares, que prevêm o risco de recidiva e a necessidade de tratamento para pacientes com câncer de mama em estágio inicial, tornaram-se disponíveis comercialmente nos últimos anos. Desses, o ensaio Oncotype DX<sup>®</sup> que avalia 21 diferentes genes demonstrou fornecer informações preditivas, prevendo o risco de recorrência de câncer de mama em 10 anos, bem como o benefício esperado do tratamento de QT adjuvante. A pontuação de recorrência (RS) é expressa em um valor numérico entre zero e 100, usando um algoritmo próprio, usado para estratificar os pacientes em três grupos de risco de recidiva da doença (McVeigh *et al.*, 2014; Kip *et al.*, 2015).

Embora os benefícios clínicos do uso do teste de 21 genes sejam atraentes, eles devem ser comparados com os custos do exame e os potenciais impactos de custos posteriores. Este estudo analisou o custo-efetividade do teste de 21 genes para apoiar a tomada de decisão de QT *versus* a prática clínica atual no tratamento de pacientes com câncer de mama em estágio inicial ER+, nódulo-negativo e não metastático (T1C ou T2, N0, M0) no contexto de uma operadora de plano de saúde do Sul do Brasil.

## Métodos

### Características gerais do estudo

O presente estudo trata-se de uma análise de custo-efetividade baseada em um modelo de decisão, a partir de dados coletados de forma observacional prospectiva do custo incremental da inclusão do Oncotype DX<sup>®</sup> *versus* os potenciais custos evitados com tratamento com QT em uma operadora de planos de saúde com mais de 500.000 vidas no Sul do Brasil em mulheres diagnosticadas com câncer de mama em estágio inicial.

Foram utilizados modelos de análises determinística e probabilísticas na avaliação econômica do potencial custo evitado pelo uso do teste de 21 genes na triagem do tratamento quimioterápico (Bertolazzi *et al.*, 2015; Drummond *et al.*, 2005).

### Características da população do estudo

Os critérios do protocolo institucional de liberação do exame genético foram compostos por mulheres (acima de 18 anos) diagnosticadas com câncer de mama no estágio T1C (1 a 2 cm) – N0 – M0 ou T2 (2 a 5 cm) – N0 – M0. As mulheres incluídas neste estudo foram submetidas à cirurgia (conservadora da mama ou mastectomia) a partir de 1 de janeiro de 2020 até 31 de dezembro de 2020. A população foi identificada por meio do sistema informatizado exclusivo da operadora de saúde, sendo definidos como objetos de estudo somente dados econômicos e administrativos.

Os dados importados da base informatizada foram organizados e armazenados em planilhas do *software* Microsoft Excel<sup>®</sup>, versão 2010. As pacientes elegíveis ao estudo foram classificadas conforme o *score* do risco de recorrência do câncer: 0-25 (nenhum benefício da QT), 26-31 (benefício intermediário da QT) ou  $\geq 32$  (benefício considerável da QT) (Geyer *et al.*, 2018; Sparano *et al.*, 2018) (Tabela 1), e então foram anotados a terapia utilizada e seus custos. Foram calculadas a média da idade, desvio padrão, idades mínima e máxima das pacientes incluídas no estudo.

### Análise de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA)

Análises de sensibilidade unilateral foram utilizadas para descrever a associação entre cada variável de entrada e o resultado primário. Para explorar o efeito simultâneo da incerteza em todos os parâmetros do modelo, também foram conduzidas análises de sensibilidade probabilística (PSA) em que todos os valores dos parâmetros do modelo foram aleatoriamente amostrados em distribuições pré-especificadas. Para o desenvolvimento do modelo de custo-efetividade, assumimos: para obtenção dos preços mínimos e máximos, uma variação de 20% dos preço-base a partir dos preços fábricas (PF) da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) acrescidos dos impostos regionais, que somam 18% (PF + 18%) dos medicamentos, e do Oncotype DX<sup>®</sup> (preço-base), divulgado pelo laboratório de análises clínicas Fleury (Fleury, 2020) (Tabela 2).

**Tabela 1.** Características gerais e distribuição da realização de quimioterapia, para o período avaliado

	QT		NQT		Geral	
	Pacientes (N)	%	Pacientes (N)	%	Pacientes (N)	%
Idade						
18-50 anos	4	28,6%	6	28,6%	10	28,6%
51 anos ou mais	10	71,4%	15	71,4%	25	71,4%
Escore de recorrência						
0-25	3*	21%	18	86%	21	60,0%
26-31	6	43%	2	9%	8	22,8%
32-100	5	36%	1**	5%	6	17,2%
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>40,0%</b>	<b>21</b>	<b>60,0%</b>	<b>35</b>	<b>100%</b>

Fonte: Os autores (2021).

QT: grupo de pacientes submetidas à quimioterapia; NQT: grupo de pacientes não submetidas à quimioterapia; N/A: não se aplica.\* Uma paciente teve amostra insuficiente para a realização do Oncotype e para duas outras o médico assistente decidiu por prescrever quimioterapia (TC) mesmo com o resultado indicando baixo benefício absoluto da quimioterapia adjuvante. \*\*O prescritor decidiu por não indicar tratamento adjuvante quimioterápico, mesmo com o score acima de 31 (score 32).

**Tabela 2.** Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística

Parâmetro	Análise de Sensibilidade Determinística			PSA	Fonte
	Base	Mínimo	Máximo	Distribuição utilizada	
<b>Custo dos Medicamentos</b>					
Fluorouracila IV (R\$/mg)	R\$ 0,06	R\$ 0,05	R\$ 0,07	Gama	CMED
Ciclofosfamida IV (R\$/mg)	R\$ 0,07	R\$ 0,06	R\$ 0,09	Gama	CMED
Ciclofosfamida VO (cpr) (R\$/mg)	R\$ 1,09	R\$ 0,87	R\$ 1,31	Gama	CMED
Docetaxel IV (R\$/mg)	R\$ 48,14	R\$ 38,51	R\$ 57,77	Gama	CMED
Doxorrubicina IV (R\$/mg)	R\$ 10,12	R\$ 8,10	R\$ 12,14	Gama	CMED
Epirubicina IV (R\$/mg)	R\$ 10,17	R\$ 8,13	R\$ 12,20	Gama	CMED
Filgrastim (R\$/mg)	R\$ 8,59	R\$ 6,87	R\$ 10,31	Gama	CMED
Metotrexato IV (R\$/mg)	R\$ 0,03	R\$ 0,02	R\$ 0,03	Gama	CMED
Paclitaxel IV (R\$/mg)	R\$ 101,14	R\$ 80,91	R\$ 121,37	Gama	CMED
Taxa Aplicação IV	R\$ 103,50	R\$ -	R\$ 645,00	Gama	CMED
Taxa Aplicação SC	R\$ 9,00	R\$ -	R\$ 307,70	Gama	CMED
Taxa Aplicação VO	R\$ -	R\$ -	R\$ -	Gama	CMED
<b>Dados Antropométricos</b>					
Peso (kg)	63,80	51,04	76,56	Lognormal	IBGE
Altura (cm)	161,20	155,30	163,00	Lognormal	IBGE
<b>Custo da Intervenção</b>					
Oncotype (R\$)	R\$ 15.000,00	R\$ 12.000,00	R\$ 18.000,00	Gama	Fleury
<b>Desfechos Clínicos do Estudo Observacional</b>					
Quimioterapias Evitadas (N)	21	16,8	25,2	Lognormal	Os autores
Total de Mulheres (N)	35	28	42	Lognormal	Os autores
<b>Custos com Tratamento Quimioterápico Adjuvante</b>					
Esquema Quimioterápico	Custo-base	Mínimo	Máximo		
CMF EV	R\$ 2.125,52	R\$ 1.194,02	R\$ 2.128,83	Os autores	Os autores
CMF Clássico	R\$ 2.125,52	R\$ 3.256,78	R\$ 10.996,78	Os autores	Os autores
TC	R\$ 27.342,00	R\$ 22.506,64	R\$ 37.089,00	Os autores	Os autores
ECT	R\$ 30.125,79	R\$ 25.290,43	R\$ 34.961,16	Os autores	Os autores
ACT	R\$ 37.011,05	R\$ 30.563,90	R\$ 43.458,20	Os autores	Os autores
ACT Semanal	R\$ 168.557,89	R\$ 136.049,77	R\$ 201.066,01	Os autores	Os autores

Fonte: Os autores (2020).

Observações: Preços CMED (Anvisa, 2020), posologia segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

IV: intravenosa; VO: via oral; R\$: reais; mg: miligrama; kg: quilograma; N/A: não se aplica.

IBGE, 2008 (IBGE, 2008); Fleury (Fleury, 2020).

Foram realizadas simulações (1.000x) e, então, calculadas as medianas de custo incremental e razão custo-efetividade incremental (ICER) para cada esquema de QT isoladamente e seus cenários de distribuição de prescrição homogênia (chances iguais de prescrição entre os seis esquemas de QT) e de intenção médica (prescrição proporcional ao ocorrido no estudo) (Figura 1).

**Perspectiva da análise de custo-efetividade**

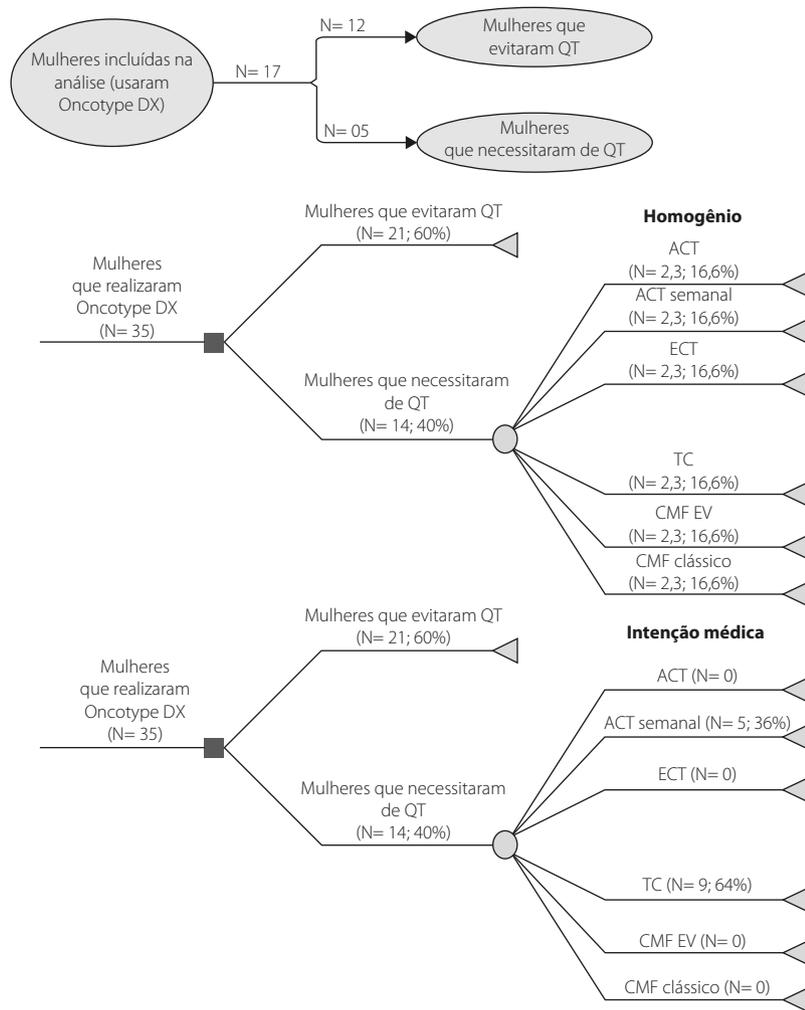
As análises foram realizadas na perspectiva de uma operadora de saúde suplementar e podem ser adaptadas para outras operadoras e também para a perspectiva do sistema público de saúde.

**Análise de custo-efetividade**

Foram calculadas as despesas totais dos ciclos de QT, somando-se os custos diretos com as apresentações das drogas, a partir dos PFs da CMED atualizada em 18 de setembro de

2020 (Anvisa, 2020), acrescidos dos impostos regionais, que somam 18% (PF + 18%), custo de infusão de medicamentos (mediana praticada na saúde suplementar), referenciadas em um estudo brasileiro (Kashiura *et al.*, 2018): taxa para infusão intravenosa, no valor de R\$ 103,50, e subcutânea, no valor de R\$ 9,00; já a taxa de administração de medicamentos via oral consideramos como isenta de custos (R\$ 0). O preço-base do exame genético Oncotype DX® foi estimado em R\$ 15.000,00 (Fleury, 2020), já com a taxa de coleta adicionada (Tabela 2).

Quando necessário, é utilizada a fórmula [*Superfície Corpórea (m²) = 0,007184 x (Altura (cm))<sup>0,725</sup> x (Peso (kg))<sup>0,425</sup>*] ( Du Bois & Du Bois, 1989) para estimar a superfície corpórea, a qual é base para algumas posologias. Não foram considerados honorários médicos ou outras taxas que pudessem agregar ao custo total do tratamento. A evolução do *market share* não é aplicável nesse estudo.



Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; ACT: doxorubicina + ciclofosfamida intravenosa + docetaxel intravenoso; ACT semanal: doxorubicina + paclitaxel intravenoso + docetaxel intravenoso; ECT: epirrubicina + docetaxel intravenoso; TC: ciclofosfamida intravenosa ± estimuladores de colônia; CMF EV: ciclofosfamida oral + metotrexato intravenoso; CMF VO: ciclofosfamida intravenosa + metotrexato intravenoso.

Fonte: Os autores (2021).

**Figura 1.** Árvore de decisão de acordo com as distribuições de uso de quimioterapia.

Não foram estimados custos com efeitos colaterais dos medicamentos ou outros custos associados com perda de dias de trabalho ou qualidade de vida.

### Teste de 21 genes x comparador

Em um cenário em que não houvesse esse exame de auxílio diagnóstico, de acordo com a rotina da saúde suplementar local, todas as pacientes receberiam QT, mas não realizariam o exame genético. Já com a inserção do teste de 21 genes na rotina, há a possibilidade de realizar o exame em casos com critérios de inclusão e, para casos de baixo risco de recorrência, evitar de prescrever QT.

### Horizonte temporal

O horizonte temporal considerado para esta análise foi da administração completa dos esquemas quimioterápicos com seus ciclos de QT, ou seja, menor que um ano, e, portanto, o uso da taxa de desconto não foi necessário.

## Resultados

Um total de 35 pacientes diagnosticadas com câncer de mama foi incluído no estudo, e o critério para inclusão foi a realização do teste de 21 genes no período avaliado. A média de idade e o desvio-padrão foram de  $54,63 \pm 10,40$  anos, com variação entre 33 e 74 anos de idade. O período de inclusão para esta análise foi entre 31/01/2020 e 30/12/2020 (11 meses). Todos os casos foram incluídos e não houve perdas no seguimento.

De todas as mulheres incluídas no estudo, 71,43% ( $n = 25$ ) possuíam 51 anos ou mais e 28,57% ( $n = 10$ ) tinham entre 18 e 50 anos. Os escores de risco de recorrência obtidos pelos exames do Oncotype DX<sup>®</sup> foram de 17,2% ( $n = 6$ ) para resultados maiores que 31, 22,8% ( $n = 8$ ) para valores na faixa de 26-31 e 60,0% ( $n = 21$ ) para resultados entre zero e 25 (Tabela 1). Com acesso a esses escores, juntamente com a avaliação clínico-

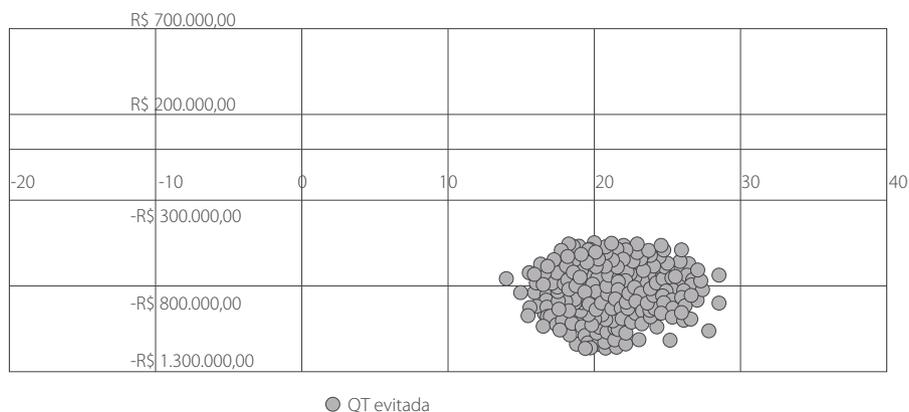
-laboratorial, os médicos decidiam sobre o risco-benefício de um tratamento quimioterápico (Tabela 2).

### Cenário comparador (cenário sem o teste de 21 genes)

Os custos-bases por tratamentos quimioterápicos foram de R\$ 2.125,52 (CMF EV), R\$ 2.125,52 (CMF Clássico), R\$ 27.342,00 (TC), R\$ 30.125,79 (ECT), R\$ 37.011,05 (ACT) e R\$ 168.557,89 (ACT Semanal). Esses custos englobam os custos diretos com medicamento e taxa de infusão, baseados nas posologias da Diretriz da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC, 2019), considerando um peso mediano de 63,8 kg e uma altura mediana de 161,2 cm, estimada para mulheres adultas habitantes da região Sul do Brasil (IBGE, 2008) (Tabela 2).

Assim, geraria um custo incremental mediano de R\$ -813.765,87 para 21 mulheres no grupo não submetido à quimioterapia (NQT), demonstrado no gráfico (Figura 2) de análise probabilística para o tratamento das 35 mulheres (QT e NQT), considerando um cenário com uma chance homogênea de uso entre os seis esquemas quimioterápicos [ACT (16,6%), ACT Semanal (16,6%), ECT (16,6%), TC (16,6%), CMF EV (16,6%) e CMF Clássico (16,6%)], como demonstrado na árvore de decisão com distribuição homogênea de prescrição de QT (Figura 1), sendo uma ICER de R\$ -38.865,26 por QT evitada.

Já na observação do ocorrido neste estudo de mundo real e seguindo as prescrições do grupo QT, a distribuição do uso dos esquemas adjuvantes extrapolados na hipótese da indisponibilidade do uso do teste de 21 genes seria de 0% para o ACT, 36% para ACT semanal, 0% ECT, 64% para TC, 0% para CMF EV e 0% para CMF clássico, como demonstrado na árvore de decisão com distribuição intenção médica de prescrição de QT (Figura 1). Estimam-se, assim, um custo incremental mediano de R\$ -1.945.448,88 para 21 NQT e um ICER de R\$ -92.403,25 por QT evitada (Figura 3).



Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

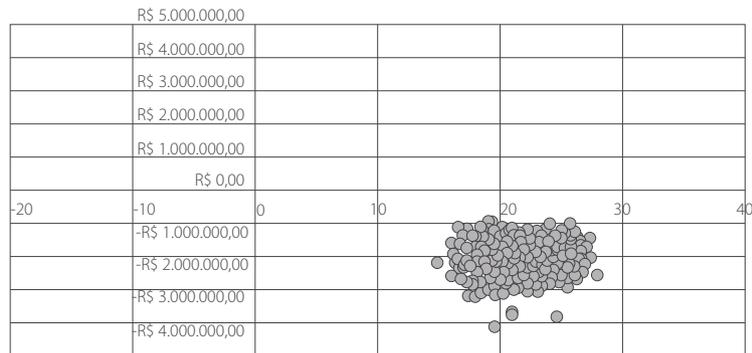
QT: quimioterapia; ACT: doxorubicina + ciclofosfamida intravenosa + docetaxel intravenoso; ACT Semanal: doxorubicina + paclitaxel intravenoso + docetaxel intravenoso; ECT: epirrubicina + docetaxel intravenoso; TC: ciclofosfamida intravenosa ± estimuladores de colônia; CMF EV: ciclofosfamida oral + metotrexato intravenoso; CMF Clássico VO: ciclofosfamida intravenosa + metotrexato intravenoso.

Fonte: Os autores (2021).

**Figura 2.** Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística (PSA) de prescrição de acordo com a distribuição homogênea de 17% de uso para cada esquema quimioterápico (ACT, ACT Semanal, ECT, TC, CMF EV e CMF Clássico VO).

De modo adicional, foram realizadas análises de sensibilidade de determinística (DSA) e probabilística (PSA), em cenário de uso exclusivo de uso, para cada esquema terapêutico quimioterápico (ACT, ACT semanal, ECT, TC, CMF EV e CMF clássico VO), nos quais

observamos que as medianas dos potenciais custos incrementais com o uso do teste de 21 genes variaram de R\$ -6.488.207,56 a R\$ 443.485,26 e ICER entre R\$ -310.211,33 e R\$ 21.200,41, dependendo do esquema de QT escolhido (Figuras 4 a 15).

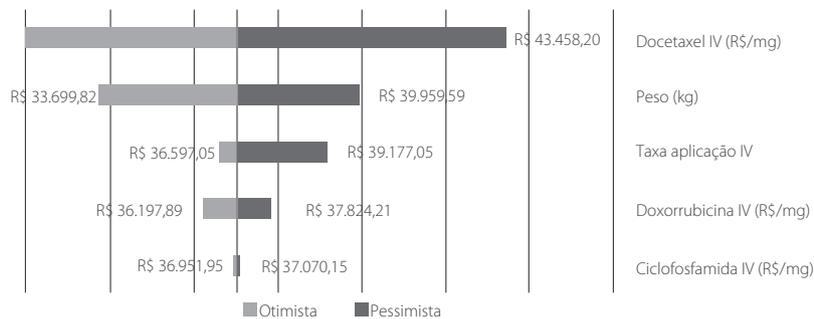


Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; ACT: doxorubicina + ciclofosfamida intravenosa + docetaxel intravenoso; ACT Semanal: doxorubicina + paclitaxel intravenoso + docetaxel intravenoso; ECT: epirrubina + docetaxel intravenoso; TC: ciclofosfamida intravenosa ± estimuladores de colônia; CMF EV: ciclofosfamida oral + metotrexato intravenoso; CMF Clássico VO: ciclofosfamida intravenosa + metotrexato intravenoso.

Fonte: Os autores (2021).

**Figura 3.** Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística (PSA) de prescrição de acordo com a distribuição segundo a intenção médica de uso dos esquemas quimioterápicos (0% ACT, 36% ACT Semanal, 0% ECT, 64% TC, 0% CMF EV e 0% CMF Clássico VO).

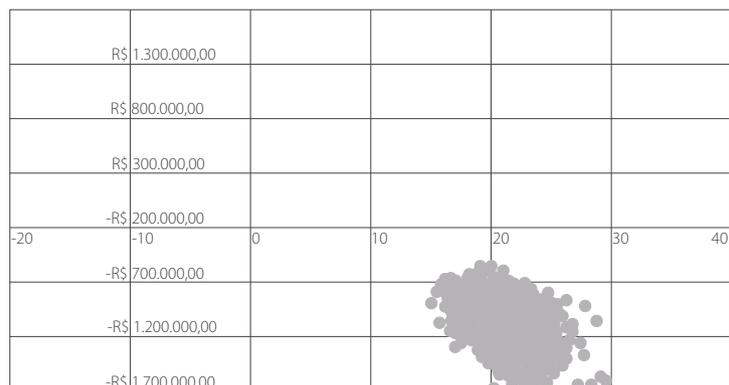


Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; ACT: doxorubicina + ciclofosfamida intravenosa + docetaxel intravenoso.

Fonte: Os autores (2021).

**Figura 4.** Análise de sensibilidade determinística (DSA) do tratamento quimioterápico ACT.

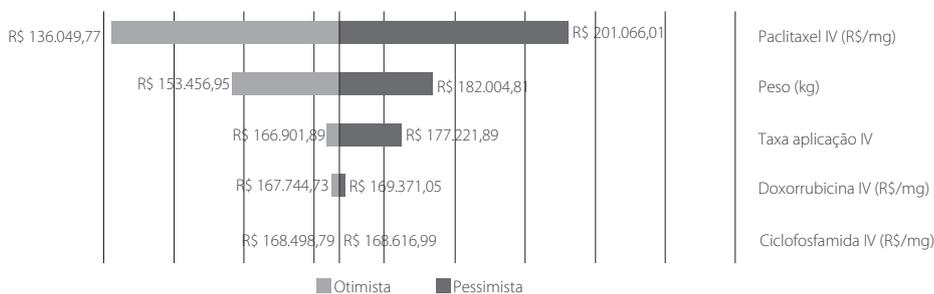


Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; ACT: doxorubicina + ciclofosfamida intravenosa + docetaxel intravenoso.

Fonte: Os autores (2021).

**Figura 5.** Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística (PSA) para uso exclusivo do tratamento quimioterápico ACT.

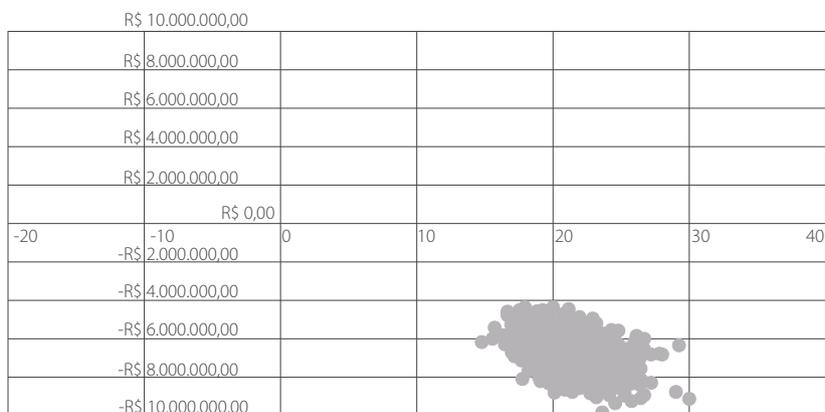


Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; ACT Semanal: doxorrubicina + paclitaxel intravenoso + docetaxel intravenoso.

Fonte: Os autores (2021).

**Figura 6.** Análise de sensibilidade determinística (DSA) do tratamento quimioterápico ACT Semanal.

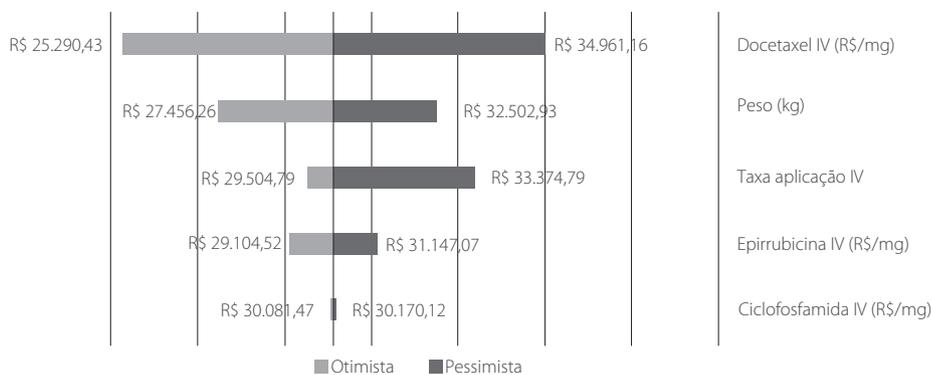


Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; ACT Semanal: doxorrubicina + paclitaxel intravenoso + docetaxel intravenoso.

Fonte: Os autores (2021).

**Figura 7.** Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística (PSA) para uso exclusivo do tratamento quimioterápico ACT Semanal.

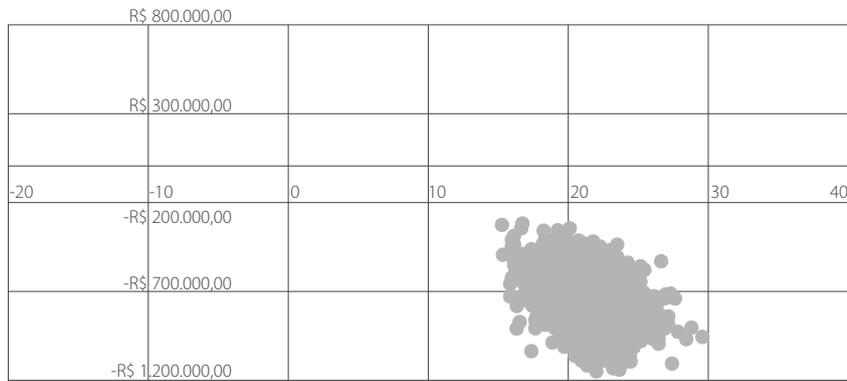


Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; ECT: epirrubicina + docetaxel intravenoso.

Fonte: Os autores (2021).

**Figura 8.** Análise de sensibilidade determinística (DSA) do tratamento quimioterápico ECT Semanal.

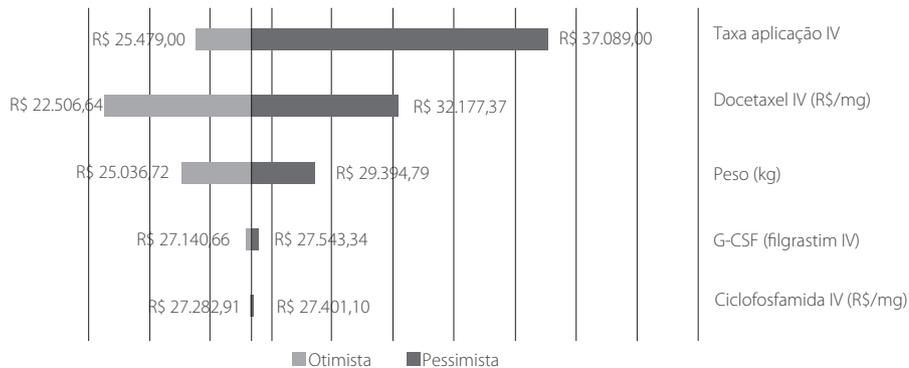


Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; ACT: doxorubicina + ciclofosfamida intravenosa + docetaxel intravenoso; ACT semanal: doxorubicina + paclitaxel intravenoso + docetaxel intravenoso; ECT: epirrubicina + docetaxel intravenoso; TC: ciclofosfamida intravenosa ± estimuladores de colônia; CMF EV: ciclofosfamida oral + metotrexato intravenoso; CMF Clássico VO: ciclofosfamida intravenosa + metotrexato intravenoso.

Fonte: Os autores (2021).

**Figura 9.** Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística (PSA) para uso exclusivo do tratamento quimioterápico ECT.

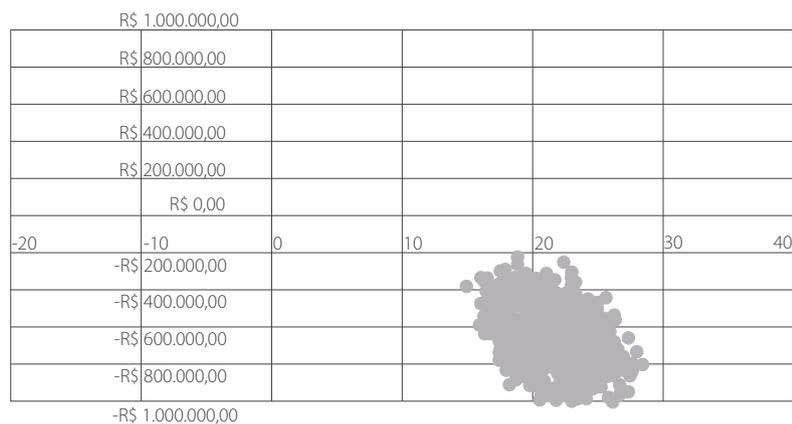


Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; TC: ciclofosfamida intravenosa ± estimuladores de colônia.

Fonte: Os autores (2021).

**Figura 10.** Análise de sensibilidade determinística (DSA) do tratamento quimioterápico TC.

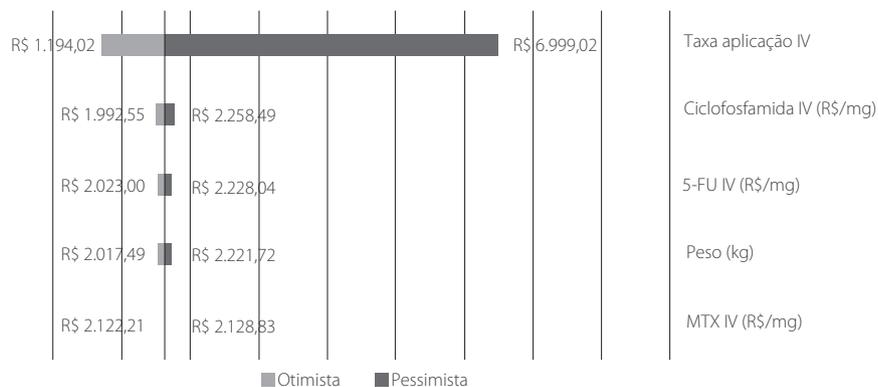


Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; TC: ciclofosfamida intravenosa ± estimuladores de colônia.

Fonte: Os autores (2021).

**Figura 11.** Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística (PSA) para uso exclusivo do tratamento quimioterápico TC.

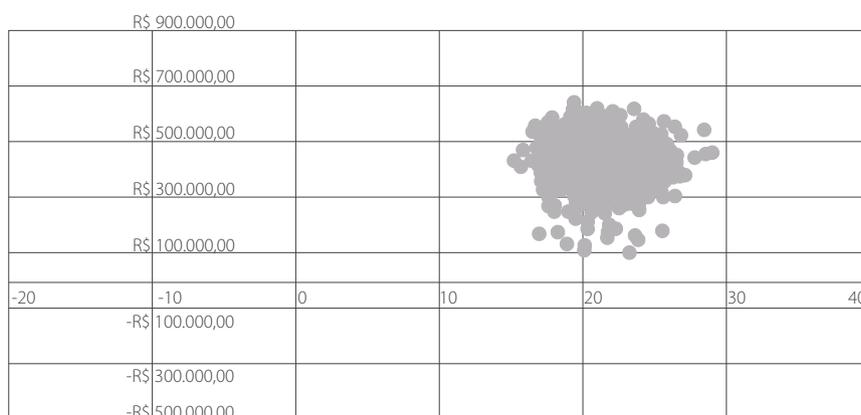


Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; CMF EV: ciclofosfamida oral + metotrexato intravenoso.

Fonte: Os autores (2021).

**Figura 12.** Análise de sensibilidade determinística (DSA) do tratamento quimioterápico CMF EV.

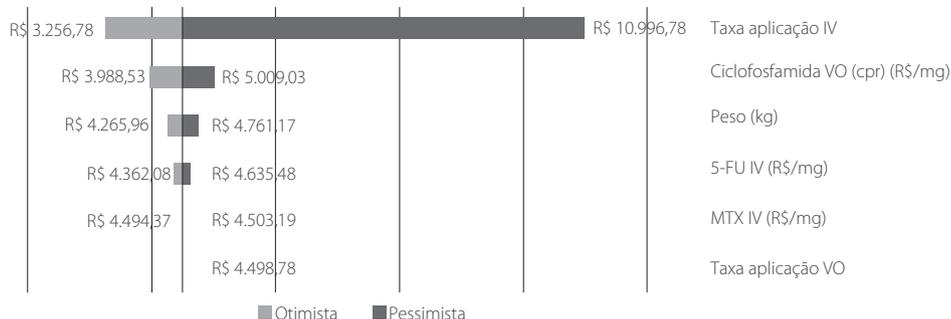


Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; ACT: doxorubicina + ciclofosfamida intravenosa + docetaxel intravenoso; ACT semanal: doxorubicina + paclitaxel intravenoso + docetaxel intravenoso; ECT: epirrubicina + docetaxel intravenoso; TC: ciclofosfamida intravenosa ± estimuladores de colônia; CMF EV: ciclofosfamida oral + metotrexato intravenoso; CMF Clássico VO: ciclofosfamida intravenosa + metotrexato intravenoso.

Fonte: Os autores (2021).

**Figura 13.** Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística (PSA) para uso exclusivo do tratamento quimioterápico ECT.

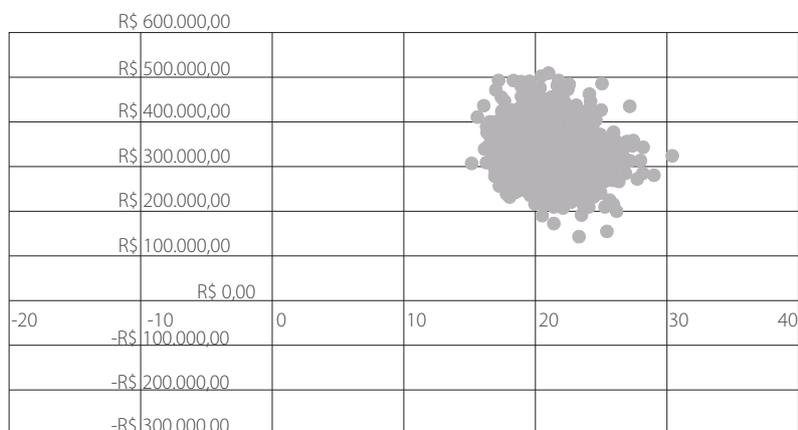


Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; CMF Clássico VO: ciclofosfamida intravenosa + metotrexato intravenoso.

Fonte: Os autores (2021).

**Figura 14.** Análise de sensibilidade determinística (DSA) do tratamento quimioterápico CMF Clássico VO.



Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; CMF Clássico VO: ciclofosfamida intravenosa + metotrexato intravenoso.

Fonte: Os autores (2021).

**Figura 15.** Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística (PSA) para uso exclusivo do tratamento quimioterápico CMF Clássico VO.

## Discussão

Este é o primeiro estudo de custo-efetividade do uso de um teste de 21 genes na prática clínica na saúde suplementar brasileira, que tem sua relevância ressaltada pela escassez de recursos econômicos no setor e pelo elevado patamar de inflação constatado no mercado de saúde (Garcia *et al.*, 2013).

É importante colocar em um estudo de custo-efetividade os principais fatores determinantes na precificação dos produtos em análise. O primeiro ponto a ser apontado é o papel dos órgãos reguladores oficiais; a CMED foi criada em 2003 por meio da Lei nº 10.742 /2003, que extinguiu o órgão regulatório antecessor, denominado Câmara de Medicamentos (CMED) (Brasil, 2011). A CMED tem como atribuições: a) autorizar preços de entrada para medicamentos novos no mercado brasileiro; e b) acompanhar o mercado e autorizar reajustes de preços para medicamentos já comercializados (Brasil, 2011). Além desse ponto, existem variações nas tributações regionais, questões estratégicas das empresas produtoras e distribuidoras, além de negociações e interesses individuais de cada operadora de saúde.

A questão da redução de custos em saúde aumenta sua importância perante as estimativas de expectativa de vida da população. Entre 1940 e 2015, a expectativa de vida ao nascer no Brasil aumentou cerca de 30 anos: de 45,5 anos, em 1940, para 75,5 anos, em 2015. Na última pesquisa (2018), essa expectativa passou para 76,3 anos (IBGE, 2019). Projeções do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) estimam que essa expectativa alcance os 80 anos em 2042, e em 2060, chegaria aos 81,2 anos, data na qual os idosos representarão, aproximadamente, 33% de toda a população residente no país. Com o aumento da população idosa, os países serão obrigados a investir suas receitas de forma cada

vez mais efetiva, a fim de proporcionar os cuidados de saúde necessários para toda a população. Desse modo, a redução de custos com uso de ferramentas de genética como o teste de 21 genes constitui uma oportunidade de controle de custos, ao mesmo tempo em que a acessibilidade a esse tipo de terapêutica é assegurada (Rouzier *et al.*, 2013).

De maneira geral, as informações obtidas por uma revisão sistemática realizada por Rouzier *et al.* (2013) mostraram que a realização do exame foi custo-efetivo em diversos cenários. O estudo contou com avaliações de custo-efetividade e impacto orçamentário realizados em alguns países, como Austrália, Canadá, Estados Unidos das Américas, Hungria, Irlanda, Israel, Japão, Reino Unido e Singapura, entre os anos de 2002 e 2012. Esses dados corroboram os encontrados no presente estudo, no qual se identificou um ICER de R\$ -38.727,42 por QT evitada, considerando um cenário com uma chance homogênea de uso entre os seis esquemas quimioterápicos.

A introdução do teste de 21 genes na listagem de tecnologias aprovadas pelas operadoras permitirá uma melhora da qualidade de vida de muitas pacientes, por evitar QT, e assim também evitar eventos adversos da QT (Bertolazzi *et al.*, 2015). Além disso, há economia de valores consideráveis para o sistema de saúde privado, independentemente da sua inclusão no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Apesar de não ser alvo deste estudo, provavelmente o sistema público de saúde também poderia se beneficiar dos resultados obtidos.

Como limitações deste estudo, podemos destacar que não há garantia de que o período analisado seja representativo da realidade futura, por causa da obtenção transversal dos dados. Outro ponto a destacar são os preços CMED usados nos cálculos, os quais são os valores máximos de venda pelo fabricante e, assim, dependendo do desconto obtido em negociações, tanto do teste de 21 genes quanto dos

quimioterápicos, os resultados obtidos podem ser diferentes ou contrapor os resultados apresentados nesse estudo. Além disso, vale ressaltar que os custos dependem de fatores locais e, portanto, podem dificultar a generalização para outras operadoras. Avaliações sobre os eventos adversos evitados com dados de mundo real também fugiram do escopo deste estudo. Não foram analisados eventuais custos indiretos, assim como não houve análise de qualidade de vida das pacientes envolvidas.

Para mitigar esses vieses, os autores elaboraram uma calculadora com análise de sensibilidade determinística e probabilística, na qual consideraram variáveis como preço dos medicamentos que compõem os esquemas quimioterápicos, peso, taxas de aplicação, entre outras. Assim, oportuniza-se a inserção de valores para o cenário de cada instituição, o que viabiliza a análise personalizada para cada realidade da saúde suplementar brasileira.

Embora ainda haja relutância para a prescrição de exames genéticos não listados no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, o teste de 21 genes apresenta-se como uma alternativa que pode evitar custos para o sistema de saúde, ao mesmo tempo que também evita QTs desnecessárias, atendendo ao aumento de demanda gerado pelo crescimento na incidência de pacientes com câncer de mama.

## Conclusões

O uso de um painel genético de 21 genes para câncer de mama auxiliou na classificação de risco e decisão sobre o início da terapia e trouxe benefícios econômicos à instituição pagadora e, potencialmente, ao paciente, por evitar eventos adversos relacionados à QT, o que reflete diretamente na qualidade de vida das pacientes. Sendo assim, a análise econômica apresentada por este estudo aponta o uso dos testes de 21 genes como uma alternativa terapêutica sustentável em relação ao tratamento do câncer de mama, no cenário de redução de custos para a saúde suplementar no Brasil.

## Agradecimentos

Os autores agradecem à Unimed Curitiba pelo apoio ao desenvolvimento de pesquisa e inovação.

## Referências bibliográficas

- Anvisa. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). 2020. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>. Accessed on: Jan 18, 2021.
- Bertolazzi L, Lanza MVC, Bitencourt EC, Canille RMS, Pereira LPS, Oliveira KA, et al. Incidência e caracterização de reações adversas imediatas à infusão de quimioterápicos em hospital sentinela. *Rev Arq Ciênc Saúde*. 2015;22(3):84-90.
- Brasil. Presidência da República. Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Regula o acesso a informações previsto no inciso XXXIII do art. 5º, no inciso II do § 3º do art. 37 e no § 2º do art. 216 da Constituição Federal; altera a Lei nº 8.112, de 11 de dezembro de 1990; revoga a Lei nº 11.111, de 5 de maio de 2005, e dispositivos da Lei nº 8.159, de 8 de janeiro de 1991; e dá outras providências. Brasília. Publicado no DOU de 18 de novembro de 2011.
- Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. [S.l.]: Oxford University Press; 2005. Available from: <https://econpapers.repec.org/RePEc:oxp:obooks:9780198529453>. Accessed on: Jan 8, 2021.
- Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition*. 1989;5(5):303-11.
- Fleury. Teste Oncotype DX® para Câncer de Mama Invasivo. 2020. Available from: <https://www.fleurygenomica.com.br/exames/Oncologia/OncotypeMama>. Accessed on: Jan 8, 2021.
- Garcia LP, Sant'Anna AC, Magalhães LCG, Freitas LRS, Aurea AP. Gastos das famílias brasileiras com medicamentos segundo a renda familiar: análise da Pesquisa de Orçamentos Familiares de 2002-2003 e de 2008-2009. *Cad Saúde Pública*. 2013;29(8):1605-16.
- Geyer CE Jr, Tang G, Mamounas EP, Rastogi P, Paik S, Shak S, et al. 21-Gene assay as predictor of chemotherapy benefit in HER2-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2018;4(37).
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Em 2018, expectativa de vida era de 76,3 anos. 2019. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/26104-em-2018-expectativa-de-vida-era-de-76-3-anos>. Accessed on: Feb 1, 2021.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tabela 2645: Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo. 2008. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645#resultado>. Accessed on: Feb 1, 2021.
- Inca – Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2020. Incidência do Câncer no Brasil. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Accessed on: Feb 1, 2021.
- Kashiura D, Souza PVS, Santos HT, Nardi EP, Sá AB, Santos BR, et al. Modelo de impacto orçamentário do rituximabe subcutâneo comparado ao intravenoso no tratamento do linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD-20 positivo, no sistema de saúde suplementar brasileiro. *J Bras Econ Saúde*. 2018;10(3):255-61.
- Kip M, Monteban H, Steuten L. Long-term cost-effectiveness of Oncotype DX® versus current clinical practice from a Dutch cost perspective. *J Comp Eff Res*. 2015;4(5):433-45.
- McVeigh TP, Hughes LM, Miller N, Sheehan M, Keane M, Sweeney KJ, et al. The impact of Oncotype DX testing on breast cancer management and chemotherapy prescribing patterns in a tertiary referral centre. *Eur J Cancer*. 2014;50(16):2763-70.
- Raldow AC, Sher D, Chen AB, Recht A, Punglia RS. Cost effectiveness of the Oncotype DX DCIS score for guiding treatment of patients with ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol*. 2016;20;34(33):3963-8.
- Rouzier R, Pronzato P, Chéreau E, Carlson J, Hunt B, Valentine WJ. Multigene assays and molecular markers in breast cancer: systematic review of health economic analyses. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139(3):621-37.
- SBOC – Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Carcinoma de mama: Adjuvância. 2019. Available from: [https://www.sbo.org.br/images/diretrizes/diretrizes\\_pdfs/Carcinoma\\_de\\_Mama.pdf](https://www.sbo.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/Carcinoma_de_Mama.pdf). Accessed on: Feb 3, 2021.
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):111-21.
- WHO – World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>. Accessed on: Feb 3, 2021.