

# ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE DO ANASTROZOL ADJUVANTE NO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES PÓS-MENOPAUSA

ANDRE DEEKE SASSE<sup>1\*</sup>, EMMA CHEN SASSE<sup>2</sup>

Trabalho realizado no CEVON - Centro de Evidências em Oncologia Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, SP

## RESUMO

**OBJETIVOS.** Análise econômica com dados nacionais sobre a possível incorporação do anastrozol como terapia adjuvante hormonal no câncer de mama em pacientes pós-menopausa.

**MÉTODOS.** Foi feita estimativa de custo-efetividade no tratamento adjuvante do câncer de mama, em mulheres pós-menopausa, do anastrozol versus tamoxifeno em três perspectivas: do paciente, de planos de saúde e do governo. Modelo de Markov foi desenvolvido utilizando dados extraídos de publicação do estudo ATAC após seguimento de 100 meses, com projeção de desfechos em 25 anos para uma coorte hipotética de 1000 pacientes com câncer de mama pós-menopausa no Brasil. Dados de utilização de recursos e custos associados foram obtidos de fontes preestabelecidas e de opinião de especialistas. O custo associado aos tratamentos foi extraído separadamente, dependendo do ponto de vista estudado. O benefício foi inserido no modelo para obtenção do custo por ano de vida ganho ajustado pela qualidade (QALY).

**RESULTADOS.** Extrapolando benefícios encontrados para 25 anos de seguimento, o anastrozol, em relação ao tamoxifeno, resultou numa estimativa de ganho de 0,29 QALY. A razão de custo-efetividade por QALY ganho dependeu da perspectiva utilizada. Houve incremento de R\$ 32.403,00/QALY no ponto de vista do SUS; de R\$ 32.230,00/QALY no dos planos de saúde; e de R\$ 55.270,00/QALY no das pacientes.

**CONCLUSÃO.** O benefício encontrado no uso do anastrozol adjuvante em pacientes com câncer de mama operado na pós-menopausa está associado a grandes diferenças na razão de custo-efetividade, dependendo da perspectiva utilizada para o cálculo. Comparando com parâmetros usualmente aceitos pela OMS, o incremento é aceitável sob a perspectiva do SUS e dos planos de saúde, mas não sob a ótica do paciente.

**UNITERMOS:** Tamoxifeno. Quimioterapia adjuvante. Neoplasias da mama. Avaliação de custo-efetividade. Inibidores da aromatase. Cadeias de Markov.

## \*Correspondência:

Departamento de Clínica Médica, Centro de Evidências em Oncologia – CEVON, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP CEP 13083-970 Campinas - SP

## INTRODUÇÃO

Atualmente o câncer de mama é a neoplasia que mais acomete mulheres no mundo e a principal causa de morte entre elas. No Brasil, estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) mostram que em 2008 aproximadamente 50 mil casos novos de câncer de mama ocorrerão no país.<sup>1</sup> Porém, pouco se conhece sobre as características das pacientes brasileiras com câncer de mama. O Registro Hospitalar de Câncer da Fundação Oncocentro do Estado de São Paulo (FOSP) mostra que em 2006 e 2007, dentre os mais de 7 mil casos de câncer de mama diagnosticados no Estado, mais de 80% foram detectados no estágio I, II ou III de doença.<sup>2</sup> Esses casos são considerados potencialmente curáveis com cirurgia, mais tratamentos complementares, chamados de adjuvantes, que podem combinar radioterapia, quimioterapia e/ou hormonioterapia.

Uma característica importante no câncer de mama e que norteia a escolha do tratamento é a expressão de receptores hormonais (de estrogênio ou progesterona) pelo tumor. Aproximadamente 75% a 80% das pacientes com neoplasia de mama apresentam tumores com receptores hormonais positivos.<sup>3</sup> As mulheres com doença potencialmente curável e cujos tumores expressam receptores hormonais têm benefício na utilização de hormonioterapia adjuvante, segundo dados da literatura.<sup>4</sup> O tamoxifeno é um agente antiestrogênico que se liga aos receptores de estrogênio, presente em uma parcela das neoplasias de mama. Essa interação leva ao bloqueio de processos fundamentais da transcrição celular e vias de sinalização da transdução necessárias para o crescimento celular e proliferação.<sup>5</sup> Desenvolvido na década de 70, esse medicamento é uma opção bem estabelecida de tratamento hormonal adjuvante. Em mulheres com

1. Médico Assistente da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, SP

2. Pesquisadora de avaliação de tecnologias em saúde da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, SP

doença precoce e receptor hormonal positivo, uma compilação dos estudos existentes mostra que o tratamento com tamoxifeno por cinco anos está associado com redução da mortalidade anual por câncer de mama em 31% comparado ao não tratamento.<sup>4</sup>

De desenvolvimento mais recente, o anastrozol é um inibidor da enzima aromatase, cujo mecanismo de ação se faz pelo bloqueio da conversão de andrógenos adrenais em estrógenos. A eficácia e segurança do anastrozol comparado com tamoxifeno como tratamento adjuvante inicial de mulheres pós-menopausa foram avaliadas em um grande estudo multicêntrico randomizado denominado “*Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination*” (estudo ATAC)<sup>6,7</sup>. Resultados após seguimento mediano de 100 meses demonstraram que as pacientes que usaram anastrozol tiveram maior tempo livre de doença (*Hazard Ratio* [HR] 0,85;  $p=0,003$ ), além de menor incidência de alguns eventos adversos durante o tratamento<sup>6,8</sup>. Com base nesse estudo diversos autores recomendam a utilização preferencial do anastrozol em substituição ao tamoxifeno no tratamento adjuvante de mulheres com câncer de mama após a menopausa<sup>9</sup>.

Apesar dos benefícios descritos anteriormente, o uso inicial de inibidores de aromatase pode trazer novas preocupações em consequência ao seu perfil de toxicidade<sup>10</sup>. A análise tardia de segurança do estudo ATAC demonstrou que pacientes que utilizaram o anastrozol apresentaram maior incidência de perda de massa óssea, artralgia e fraturas.<sup>7,11</sup> Além disso, o uso de anastrozol também está associado a um aumento de três vezes do risco de hipercolesterolemia<sup>11</sup>.

Além das preocupações com os novos efeitos colaterais, o custo associado à incorporação do anastrozol na prática clínica diária também é motivo de controvérsia em todo mundo. Por ser uma neoplasia de alta incidência, os custos associados ao tratamento têm alto impacto em orçamentos de sistemas de saúde, tanto âmbito público como o privado. Atualmente, a terapia sistêmica representa, com quimioterapia e hormonioterapia, grande parte dos custos envolvidos com pacientes portadoras de câncer de mama. Como o aumento de custos na saúde é um acontecimento mundial, a avaliação econômica antes da aprovação do medicamento pelas entidades regulatórias tem se tornado regra em muitos países desenvolvidos. Em países em desenvolvimento, como o Brasil, com recursos financeiros ainda mais limitados para a saúde, a avaliação dos custos envolvidos com potencial maior eficácia e efetividade de uma nova droga antineoplásica é imperativa<sup>12</sup>. Apesar dessa necessidade, a análise de custo-efetividade ainda não é regra nos sistemas de saúde brasileiros.

O Brasil tem características particulares e os sistemas privado e público de saúde convivem de maneira muito próxima. O custo dos cuidados médicos tem sido dividido entre governo, planos de saúde e pacientes individualmente. Poucos pacientes conseguem arcar com todas suas despesas médicas, e a maioria tem utilizado os sistemas público e privado de saúde de maneira concomitante.<sup>13</sup> As inovações tecnológicas também causam impacto em todas as realidades. À medida que os custos das novas tecnologias são incorporados pelos planos de saúde, menos indivíduos têm capacidade financeira de manter o pagamento destes planos, e mais dependem do governo para fornecer o acesso à saúde. Quando os custos são assumidos pelo governo, os orçamentos fixos levam a uma maior restrição do acesso a tecnologias de alto custo, e eventualmente mesmo de programas

sociais e preventivos. Este ciclo torna ainda mais necessárias avaliações formais de custo-efetividade antes da incorporação de novas tecnologias em nosso país. Estas avaliações devem teoricamente avaliar todas as perspectivas possíveis que possam influenciar a tomada de custos da incorporação de nova droga.

Estudos de custo-efetividade avaliando o uso do anastrozol no tratamento adjuvante do câncer de mama foram publicados, com a perspectiva da sociedade em outros países, como na Grã-Bretanha<sup>14</sup>, Bélgica<sup>15</sup>, Estados Unidos<sup>16</sup> e Canadá<sup>17</sup>. Os estudos concluem que, dentro da perspectiva de seus países, o anastrozol é alternativa custo-efetiva e comparável a outras terapias antineoplásicas aceitas na rotina oncológica geral<sup>14-17</sup>.

No Brasil não existem estudos publicados a respeito. A falta de dados conclusivos, e a inexistência de estudos com comparação das perspectivas do governo, dos planos de saúde, ou dos pacientes individualmente, demandam a realização de um estudo de custo-efetividade, dentro da realidade nacional, que pode ajudar a responder importantes questões.

## MÉTODOS

No estudo ATAC<sup>7</sup>, mulheres pós-menopausa com neoplasia de mama precoce invasiva que completaram tratamento primário (cirurgia ± radioterapia ± quimioterapia) e que eram elegíveis para tratamento hormonal adjuvante foram randomizadas para receber anastrozol ou tamoxifeno ou ambos, diariamente, por cinco anos. Como o braço que utiliza a combinação das drogas não demonstrou benefício sobre o grupo do tamoxifeno em termos de eficácia e segurança em avaliação precoce, esse braço foi interrompido e a análise do presente estudo utiliza somente dados referentes aos dois braços de monoterapia (tamoxifeno ou anastrozol).

## MODELO

Utilizando o software TreeAge Pro Suite 2008 (TreeAge Software Inc., Williamstown, MA, USA), foi desenvolvido um modelo probabilístico de Markov<sup>18</sup> projetando desfechos para uma coorte hipotética de 1000 mulheres na pós-menopausa, com idade de 64 anos, com neoplasia de mama com receptores hormonais positivos, tratadas no Brasil. O modelo de Markov assume que uma paciente está sempre dentro de um possível estado de saúde, dentre um número finito de estados pré-definidos, e que todos os possíveis eventos são representados como transições de um estado para outro. O modelo desenvolvido projetou eventos num horizonte atuarial de 25 anos.

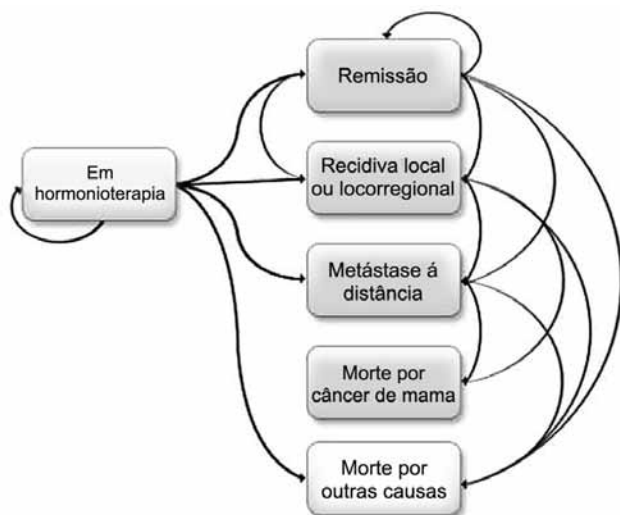
Em um determinado ponto no tempo, mulheres dentro deste modelo são alocadas em um dentre seis estados de saúde: 1) em tratamento hormonal adjuvante (nesse caso, anastrozol ou tamoxifeno); 2) fora de tratamento, em remissão; 3) com recidiva locoregional; 4) com metástase à distância; 5) morte por câncer de mama ou 6) morte por outras causas (Figura 1). Todas as mulheres entraram no modelo no estado de saúde “em tratamento” e transitaram entre os demais estados de saúde em ciclos de seis meses.

## Probabilidades e custos

Taxas de eventos para recorrência e morte por câncer de mama foram derivados do estudo ATAC e extrapolados para

**Tabela 1. Coeficientes de probabilidades de transição utilizadas no modelo de Markov (por ciclo), derivados dos resultados publicados do estudo ATAC<sup>6, 7, 11</sup>**

Desfecho	Coefficiente de probabilidade
Recidiva locoregional	0,003422
Tamoxifeno	0,002006
Anastrozol	
Metástase à distância	
Tamoxifeno	0,008883
Anastrozol	0,007567
Metástase após recidiva locoregional	
1º a 5º ano	0,048
> 5 anos	0,036
Morte após metástase	0,0090
Mortalidade por outras causas	
64-69 anos	0,02089
70-74 anos	0,03368
75-79 anos	0,05202
80-84 anos	0,08507
85-89 anos	0,13604
90-94 anos	0,21276
95-99 anos	0,32541
100 anos	0,48674

**Figura 1. Modelo de Markov para estados de saúde**

25 anos. As probabilidades de outras variáveis, como eventos adversos e desistências foram derivados dos resultados publicados do estudo ATAC após seguimento de 100 meses<sup>6,7,11</sup> e estão descritas na Tabela 1. Dados da OMS sobre a expectativa de vida da população feminina em diferentes faixas etárias (de 2006) foram utilizados como probabilidade de morte por outras causas que não câncer de mama. Coeficientes de probabilidade de ocorrer metástase à distância após recidiva locoregional foram obtidos no estudo publicado por Kamby e Sengelov<sup>19</sup>.

**Tabela 2. Custos incluídos na análise de custo-efetividade de acordo a perspectiva utilizada: governo, planos de saúde e pacientes**

Custo	Governo	Planos de saúde	Pacientes
Medicamentos	Todos	Alguns	Todos
Exames subsidiários	Todos	Todos	Nenhum
Efeitos adversos	Todos	Todos	Nenhum
Recidiva	Todos	Todos	Alguns

**Tabela 3. Custos estimados por ciclo (seis meses) utilizados no modelo, incluindo custos associados a exames necessários e aos eventos adversos. (Fontes: APAC, Revista ABCFARMA,<sup>20</sup> CBHPM<sup>21</sup>)**

	SUS	Plano de saúde	Paciente
Custo Tamoxifeno (inclui a droga, exames e eventos adversos)	R\$ 563,67	R\$ 296,23	R\$ 498,23
Custo Anastrozol (inclui a droga, exames e eventos adversos)	R\$ 1.929,10	R\$ 2.533,51	R\$ 2.400,69
Custo de seguimento	R\$ 20,60	R\$ 82,87	-
Custo da recidiva locoregional	R\$ 2.558,67	R\$ 9.882,08	-
Custo da metástase à distância	R\$ 4.717,34	R\$ 22.119,00	-
Custo da morte	R\$ 324,91	R\$ 2.800,00	R\$ 2.500,00

A utilização de recursos, como exames de seguimento e terapêuticas específicas para cada estado de saúde e evento adverso, para cada um dos grupos avaliados, foi estimada através de opiniões de especialistas. Os custos relativos à utilização de recursos foram avaliados em três perspectivas diferentes - SUS, planos de saúde e pacientes individualmente. Na perspectiva do SUS, foram utilizados custos dos medicamentos e de exames referentes à tabela de autorização para procedimentos de alto custo/complexidade (APAC) e à tabela de procedimentos SIA/SUS, versão de abril 2005. Para avaliar a perspectiva dos planos de saúde, foram utilizados custos dos medicamentos com base no preço máximo ao consumidor publicada na revista ABCFARMA no. 198 de fevereiro de 2008,<sup>20</sup> e honorários médicos e exames subsidiários segundo da Classificação Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM, 5ª Edição).<sup>21</sup> Para perspectiva dos pacientes foram utilizados custos dos medicamentos segundo preço mínimo de cotação no mercado de distribuidoras de medicamentos na cidade de São Paulo, tomada em março de 2008. Os tipos de custos incluídos no cálculo em cada ponto de vista estão descritos na Tabela 2 e seus valores estão especificados na Tabela 3.

Devido à peculiaridade da assistência de saúde nacional, os custos incluídos variaram de acordo com a perspectiva. Na análise do ponto de vista do SUS, foram incluídos todos os custos

analisados com base no custo previsto na tabela de APAC (no caso do anastrozol, foi utilizado valor referente ao pago pelo fornecimento de inibidor de aromatase no tratamento de doença metastática). Na análise da perspectiva dos planos de saúde, foram incorporados todos os custos existentes, exceto o fornecimento do tamoxifeno, já que atualmente a legislação brasileira prevê exclusão contratual da cobertura de medicamentos de uso domiciliar. O custo com o fornecimento do anastrozol foi incluído, para avaliar a viabilidade econômica da mudança de política de cobertura contratual especificamente para este caso. Na análise do ponto de vista do paciente foram incluídos apenas custos diretos com medicamentos, supondo que os pacientes teriam os custos de seus exames de seguimento ou tratamento das recidivas cobertos ou pelo SUS ou por planos de saúde.

Quando pertinente para algum dos três pontos de vista avaliados nesse estudo, as probabilidades e os custos referentes aos eventos adversos (histerectomia, neoplasia de endométrio, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda e eventos esqueléticos) foram englobadas nos custos associados às drogas.

Tabelas internacionais publicadas anteriormente foram utilizadas para ajustar os anos ganhos com o tratamento pela qualidade de vida. Os escores de *utility* determinísticos médios utilizados no modelo de Markov foram obtidos da publicação de Sorensen e colaboradores (Tabela 4).<sup>22</sup> Desta maneira, os escores derivados do modelo foram utilizados para estimar o número de anos de vida ganhos ajustados pela qualidade de vida (QALY).

O objetivo da análise foi avaliar as consequências econômicas na substituição do tamoxifeno pelo anastrozol, em termos de QALYs ganhos e do incremento do custo por QALY ganho.

**Tabela 4. Utilities determinísticos médios utilizados no modelo<sup>22</sup>**

Utility	Valor
Remissão de doença, sem tratamento	0,965
Metástase à distancia, em tratamento paliativo	0,288
Recorrência locoregional	0,766
Em tratamento com tamoxifeno	0,959
Em tratamento com anastrozol	0,958

O custo incremental foi calculado fazendo a diferença entre os custos totais associados ao uso do anastrozol e os custos totais associados ao uso do tamoxifeno, dividido pelo número de QALYs ganhos com o uso do anastrozol para cada uma das três perspectivas analisadas.<sup>23</sup> Custos e benefícios futuros tiveram desconto anual de 3%.

## RESULTADOS

Com base nos resultados do estudo ATAC, extrapolados para um horizonte de 25 anos de seguimento para os grupos de tamoxifeno e anastrozol na coorte hipotética de 1000 pacientes, a análise resultou em QALY médio de 16,470 e 16,758 por paciente, respectivamente, e numa estimativa de ganho de 0,288 QALY por paciente.

### Custo-efetividade incremental na perspectiva do SUS

Sem dominância de uma estratégia sobre a outra, os custos associados ao tratamento com anastrozol, aos tratamentos dos seus eventos adversos e dos tratamentos posteriores nas recidivas destas pacientes foram estimados em pouco mais de R\$ 26 mil, enquanto que os custos associados ao grupo que utilizou tamoxifeno foram de aproximadamente R\$ 17 mil, com incremento no custo de R\$ 9 mil. Análise de custo-efetividade incremental chegou ao valor de R\$ 32.403,00 por QALY ganho.

### Custo-efetividade incremental na perspectiva dos planos de saúde

Como ocorreu na análise sob a perspectiva governamental, não foi evidenciada dominância de uma estratégia sobre a outra. Os custos associados ao tratamento com anastrozol, aos tratamentos dos seus eventos adversos e dos tratamentos posteriores nas recidivas destas pacientes foram estimados em mais de R\$ 65 mil, enquanto que os custos associados ao grupo que utilizou tamoxifeno foram de R\$ 56 mil. A análise de custo-efetividade incremental mostrou R\$ 32.230,00 por QALY ganho.

### Custo-efetividade incremental na perspectiva do paciente

Novamente não houve dominância de uma das estratégias avaliadas nessa perspectiva. Os custos associados ao tratamento com anastrozol foram estimados para cada paciente em R\$ 20 mil, enquanto que os custos associados ao uso de tamoxifeno foram da ordem de R\$ 4 mil por paciente, com incremento de custo ao redor de R\$ 16 mil. Análise de custo-efetividade incremental foi de R\$ 55.270,00 por QALY ganho.

## DISCUSSÃO

Nossa análise mostra que o benefício do anastrozol comparado ao do tamoxifeno com hormonioterapia adjuvante de mulheres com câncer de mama precoce e receptor hormonal positivo se traduziria, dentro de um espaço de 25 anos, em menor número de mortes e melhora da qualidade de vida. Esse benefícios representariam um custo incremental aproximado de R\$ 32 mil por QALY ganho nas perspectivas do SUS e dos planos de saúde privados e de R\$ 55 mil por QALY ganho sob a ótica dos pacientes.

Estudos de custo-efetividade realizados com parâmetros de custos e principalmente com a realidade econômica de outros países consideraram a utilização do anastrozol no tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama altamente custo-efetiva. Nos Estados Unidos, o incremento calculado foi de US\$ 20.246,00 (aproximadamente R\$ 38.467,40) por QALY ganho<sup>16</sup>. Já na Grã-Bretanha, o incremento calculado foi de £17.656,00 (ou aproximadamente R\$ 67.092,80) por QALY ganho<sup>14</sup>. Para a realidade de cada um dos países, estes incrementos são aceitáveis, e comparáveis com outros tratamentos antineoplásicos aprovados previamente e incorporados na prática clínica.

No entanto, no Brasil ainda não existe regulamentação, recomendações ou normas sobre qual valor incremental seria aceitável para incorporação de uma nova tecnologia em saúde. Utilizando conceitos da OMS, que recomenda como aceitável o valor de um a três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) *per*

*capita*, o valor incremental no Brasil utilizado como referência seria de, no máximo, R\$ 40.500,00 por QALY ganho. Se estelecermos esse valor como limiar de custo-efetividade, nosso estudo demonstra que do ponto de vista do SUS e dos planos de saúde, a incorporação do anastrozol seria considerada custo-efetiva, diferente da perspectiva do paciente.

Ao colocar os padrões da OMS em perspectiva e comparar o valor de três vezes o PIB *per capita* com os limites aceitos em países mais desenvolvidos, observamos que esse valor de R\$ 40.500,00 por QALY ganho pode estar superestimado. O limite atual de custo-efetividade incremental aceito na Grã-Bretanha não passa de £ 20 mil - £ 30 mil, valor um pouco maior que um PIB *per capita* desse país. Apesar dos Estados Unidos não utilizarem formalmente um limite para incorporação de tecnologia, eles possuem um valor de referência estabelecido de US\$ 50.000,00 por QALY ganho, o que também corresponde a um pouco mais de um PIB *per capita*. Frente a essa realidade podemos traçar um paralelo. Ao considerarmos o valor de um PIB *per capita* (R\$14.000,00) como limiar de custo-efetividade para o Brasil, então, o uso do inibidor da aromatase adjuvante para mulheres pós-menopausa com câncer de mama não seria custo-efetivo em nenhuma das perspectivas avaliadas.

Como diversos estudos de custo-efetividade, este possui limitações que devem ser consideradas. A construção do nosso modelo de Markov é baseada sobre um estudo randomizado internacional previamente publicado, e incluiu um certo número de suposições e estimativas. O espaço de tempo de 25 anos foi escolhido por representar, segundo opiniões de especialistas, um intervalo de tempo aceitável do ponto de vista clínico, para mulheres com câncer de mama após a menopausa. No entanto, valores de custo-efetividade incremental iriam variar substancialmente de acordo com horizontes mais ou menos longos, já que os custos costumam ocorrer num período de tempo precoce e os benefícios muitas vezes só podem ser medidos mais tarde. Adicionalmente, baseamos os efeitos de tratamento nas curvas de recorrência que se mostram continuamente divergentes após 100 meses de seguimento do estudo ATAC.<sup>6</sup> Assim, foi assumido que o anastrozol traria benefício incremental durante o período de tempo avaliado em nosso modelo. Atualizações desse estudo podem ser necessárias se resultados com seguimento mais longo forem publicados. A inclusão de dados sobre a evolução e os custos das pacientes brasileiras provenientes de bancos de dados retrospectivos ou estudos prospectivos no cenário de tratamento hormonal adjuvante no Brasil certamente aumentaria o poder do modelo.

De maneira geral ainda existem dificuldades para realizar estudos de custo-efetividade no Brasil para integrar na política de saúde. Faltam dados nacionais, sejam relacionados aos efeitos das intervenções avaliadas, sejam em relação à qualidade de vida dos pacientes tratados no sistema público e privado de saúde. Também não existem registros fidedignos ligados ao diagnóstico, registro adequado de mortalidade ou ainda, gastos que os pacientes têm com tratamentos que poderiam ser de responsabilidade do SUS ou do sistema de saúde suplementar. Com isso, muitas vezes temos que contar com a experiência e opinião de especialistas e resultados de estudos em populações diferentes da nossa, para então estimar benefícios e custos.

Apesar do nosso estudo resultar num incremento de custo-efetividade aceitável para os padrões da OMS, não existem dados de custo-efetividade dentro da realidade brasileira para outros tratamentos antineoplásicos já aprovados no Brasil. Seria interessante fazer comparação entre a utilização do anastrozol na adjuvância com outros tratamentos oncológicos já incorporados na rotina de planos de saúde ou do SUS. Possivelmente poderíamos observar que a maioria dos tratamentos antineoplásicos à disposição hoje não seriam considerados custo-efetivos seguindo critérios muito restritos.

Em vários países, os custos associados à saúde têm crescido de maneira drástica, na maioria das vezes associados à incorporação de novas tecnologias e tratamentos. Mesmo em países desenvolvidos e com mais recursos disponíveis para gasto na saúde da população, o custo do tratamento de pacientes oncológicos tem alto impacto na sociedade, no governo e nos planos de saúde<sup>24</sup>. Por outro lado, pacientes com diagnóstico de câncer necessitam da informação e do acesso às novas tecnologias existentes, mas não recebem assistência para lidar com seus custos associados ao tratamento, direta (com a compra dos medicamentos) ou indiretamente (com transporte, perda de dias trabalhados, e outros)<sup>25</sup>.

No Brasil, a decisão sobre de quem é a responsabilidade de pagar o tratamento de um paciente com câncer envolve fatores que se inter-relacionam de maneira complexa. Planos de saúde em geral não dão cobertura a medicamentos de uso oral, por serem de uso domiciliar. Por outro lado, havendo maior risco de recidiva, poderá haver necessidade de tratamento quimioterápico posterior, por longo tempo, com intuito paliativo - o que em geral é coberto pelos planos de saúde, conforme legislação. Estudos de custo-efetividade como esse que apresentamos podem levar a significativas mudanças nas políticas de cobertura de tratamentos, na prática privada, se eventualmente for demonstrada minimização de custos com o tratamento via oral. Hoje, na prática, para incorporação de uma nova droga oral na rotina clínica, ou o paciente pessoalmente assume os custos, ou busca apoio em órgãos governamentais.

Os resultados desse estudo são muito relevantes para os administradores dos sistemas de saúde, no âmbito público e privado, e pode auxiliar no desenvolvimento de um processo de incorporação de novas tecnologias em saúde, como são os inibidores de aromatase. É preocupante que no Brasil ainda não exista rotineiramente um processo de avaliação de custo-efetividade em tecnologias na saúde, e que não exista regulamentação para que sejam feitas recomendações formais. É fundamental iniciar um movimento para estimular o pensamento crítico e a divulgação de estratégias para racionalização dos gastos, e sem isso acarrete em prejuízo aos pacientes. O resultado final será a formação de melhores serviços de saúde para a população brasileira.

**Conflitos de interesse:** não há

## SUMMARY

**COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF ADJUVANT ANASTROZOL IN POST-MENOPAUSAL WOMEN WITH BREAST CANCER**

**OBJECTIVES.** Carry out an economic analysis of the incorporation of anastrozole as adjuvant hormone therapy in postmenopausal women with breast cancer in a Brazilian setting.

**Methods.** The cost-effectiveness estimate comparing anastrozole to tamoxifen was made from the perspectives of the patient, private health insurance, and government. A Markov model was designed based on data from ATAC trial after 100 months follow-up in a hypothetical cohort of 1000 postmenopausal women in Brazil, using outcomes projections for a 25-year period. Resource utilization and associated costs were obtained from preselected sources and specialists' opinions. Treatment costs varied according to the perspective used. The incremental benefit was inserted in the model to obtain the cost of quality-adjusted life-year gained (QALY).

**RESULTS.** Benefit extrapolations for a 25-year time line showed an estimate of 0.29 QALY gained with anastrozole compared to tamoxifen. The cost-effectiveness ratio per QALY gained depended on which perspective was used. There was an increment of R\$ 32.403,00/QALY in the public health system/government, R\$ 32.230,00/QALY for private health system, and R\$ 55.270,00/QALY for patients.

**CONCLUSION.** The benefit from adjuvant anastrozole in postmenopausal patients with breast cancer is associated to major differences in cost-effectiveness ratio and varies with the different perspectives. According to current WHO parameters, the increment is considered acceptable under public and private health system perspectives, but not from that of the patient. [Rev Assoc Med Bras 2009; 55(5): 535-40]

**KEY WORDS:** Tamoxifen. Aromatase inhibitors. Chemotherapy. Adjuvant breast Neoplasms. Cost-effectiveness evaluation. Markov chains.

## REFERÊNCIAS

- Instituto Nacional do Câncer - INCA. Estimativa 2008: incidência de câncer no Brasil. 2008 [citado 01 set 2008]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2006>.
- Fundação Oncocentro do Estado de São Paulo – FOSP. Banco de dados do Registro Hospitalar de Câncer. 2008 [citado 15 ago 2008]. Disponível em: <http://www.fosp.saude.sp.gov.br>.
- Kapoor A, Vogel VG. Prognostic factors for breast cancer and their use in the clinical setting. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2005;5(2):269-81.
- Hochster HS. Capecitabine plus oxaliplatin vs infusional 5-fluorouracil plus oxaliplatin in the treatment of colorectal cancer. *Con: Pumpin FU (or, avoiding that oral fixation).* *Clin Adv Hematol Oncol.* 2005;3(5):405-6.
- Rochefort H, Borgna JL. Differences between oestrogen receptor activation by oestrogen and antioestrogen. *Nature.* 1981;292(5820):257-9.
- Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2008;9(1):45-53.
- Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* 2005;365(9453):60-2.
- Duffy SR, Distler W, Howell A, Cuzick J, Baum M. A lower incidence of gynecologic adverse events and interventions with anastrozole than with tamoxifen in the ATAC trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(1):80 e1-7.
- Colozza M, Califano R, Minenza E, Dinh P, Azambuja E. Aromatase inhibitors: a new reality for the adjuvant endocrine treatment of early-stage breast cancer in postmenopausal women. *Mini Rev Med Chem.* 2008;8(6):564-74.
- Balducci L. Treating elderly patients with hormone sensitive breast cancer: what do the data show? *Cancer Treat Rev.* 2009;35(1):47-56.
- Buzdar A, Howell A, Cuzick J, Wale C, Distler W, Hocht-Boes G, et al. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(8):633-43.
- Mano M. The burden of scientific progress: growing inequalities in the delivery of cancer care. *Acta Oncol.* 2006;45(1):84-6.
- Barros AJ, Bertoldi AD. Out-of-pocket health expenditure in a population covered by the Family Health Program in Brazil. *Int J Epidemiol.* 2008;37(4):758-65.
- Mansel R, Locker G, Fallowfield L, Benedict A, Jones D. Cost-effectiveness analysis of anastrozole vs tamoxifen in adjuvant therapy for early stage breast cancer in the United Kingdom: the 5-year completed treatment analysis of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen alone or in combination) trial. *Br J Cancer.* 2007;97(2):152-61.
- Moeremans K, Annemans L. Cost-effectiveness of anastrozole compared to tamoxifen in hormone receptor-positive early breast cancer. Analysis based on the ATAC trial. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(Suppl 2):576-8.
- Locker GY, Mansel R, Cella D, Dobrez D, Sorensen S, Gandhi SK. Cost-effectiveness analysis of anastrozole versus tamoxifen as primary adjuvant therapy for postmenopausal women with early breast cancer: a US healthcare system perspective. The 5-year completed treatment analysis of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;106(2):229-38.
- Rocchi A, Verma S. Anastrozole is cost-effective vs tamoxifen as initial adjuvant therapy in early breast cancer: Canadian perspectives on the ATAC completed-treatment analysis. *Support Care Cancer.* 2006;14(9):917-27.
- Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making.* 1993;13(4):322-38.
- Kamby C, Sengelov L. Pattern of dissemination and survival following isolated locoregional recurrence of breast cancer. A prospective study with more than 10 years of follow up. *Breast Cancer Res Treat.* 1997;45(2):181-92.
- Anexo da Revista ABCFARMA - Lista de Preços. Fevereiro 2008. Ano 16, Edição 198.
- Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. Setembro 2008, 5a. edição. ISBN 85-89073-03-3.
- Sorensen SV, Benedict A, Flood D, Revicki D, Brown R. Patient-rated utilities in postmenopausal early breast cancer (EBC): a cross-country comparison. *Value Health.* 2004;7(6):641-2.
- Muennig P. Designing and conducting cost-effectiveness analyses in medicine and health care. 2002.
- Meropol NJ, Schulman KA. Cost of cancer care: issues and implications. *J Clin Oncol.* 2007;25(2):180-6.
- Rawlins M. Paying for modern cancer care--a global perspective. *Lancet Oncol.* 2007;8(9):749-51.

---

Artigo recebido: 31/10/08  
Aceito para publicação: 3/6/09

---