

MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA
COORDENAÇÃO DE ENSINO
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM ONCOLOGIA

Ana Carolina Rodrigues Alves Vieira

Análise de custos parcial do erlotinibe e gefitinibe no
tratamento de câncer de pulmão não pequenas células no
Instituto Nacional de Câncer

Rio de Janeiro – RJ
2016

ANA CAROLINA RODRIGUES ALVES VIEIRA

Análise de custos parcial do erlotinibe e gefitinibe no tratamento de câncer de pulmão não pequenas células no Instituto Nacional de Câncer

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

**Orientadoras: Elaine Lazzaroni Moraes
Dulce Helena Nunes Couto**

**Rio de Janeiro
2016**

V657a

Vieira, Ana Carolina Rodrigues Alves.

Análise de custos parcial do erlotinibe e gefitinibe no tratamento de câncer de pulmão não pequenas células no Instituto Nacional de Câncer. / Ana Carolina Rodrigues Alves Vieira. - Rio de Janeiro, 2016.
76 f.

Orientadoras: Elaine Lazzaroni Moraes; Dulce Helena Nunes Couto.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência em Oncologia)– Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia, 2016.

1. Carcinoma Pulmonar de Células não Pequenas. 2.Receptor do fator de crescimento epidérmico. 3. Avaliação da Tecnologia Biomédica. I. Moraes, Elaine Lazzaroni, orient. II. Couto, Dulce Helena Nunes, orient. III. Título.

ANA CAROLINA RODRIGUES ALVES VIEIRA

Análise de custos parcial do erlotinibe e gefitinibe no tratamento de câncer de pulmão não pequenas células no Instituto Nacional de Câncer

Avaliado e aprovado por:

Elaine Lazzaroni Moraes
Erika da Silva Magliano
Maely Fávero Peçanha Reto

Data: 25/02/2016

**Rio de Janeiro
2016**

RESUMO

O câncer apresenta-se como importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. No Brasil, dados indicam que o câncer de pulmão é o segundo maior em número de casos novos, entre homens, exceto câncer de pele não melanoma. Os medicamentos erlotinibe e gefitinibe são indicados para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células localmente avançado ou metastático com mutação em EGFR e são considerados de alto custo. Este estudo objetivou analisar os custos parciais associados ao uso destas tecnologias sob a perspectiva do INCA. Para tal, foi realizado um estudo descritivo, quantitativo e exploratório, onde foram estimados os custos parciais dos tratamentos de erlotinibe e gefitinibe. Foram utilizados o preço de compra pela instituição e os custos associados ao manejo de sua reação adversa a medicamento (RAM) mais incidente, o *rash* cutâneo. Optou-se pelo uso de cenários de cálculo que representassem a linha de tratamento dos pacientes, sendo elaborados com base na literatura, em dados do próprio INCA e do mercado local. Foi considerado como espaço de tempo de análise, o tempo médio de tratamento com cada alternativa. Os preços foram apresentados em reais e não houve necessidade de correção pela inflação, tendo em vista terem sido coletados recentemente no ano de 2015. Como resultado, foram construídos três cenários de cálculo para cada um dos medicamentos. No primeiro foram computados os custos dos pacientes que não manifestam RAM durante o tempo de análise; no segundo estão os custos daqueles que manifestam RAM Grau 1 e evoluem aos graus 3 e 4 e no terceiro estão aqueles custos associados ao tratamento quando manifestam RAM Graus 3/4. Após a análise, pôde-se constatar que o medicamento Gefitinibe mostrou-se mais vantajoso, sob a perspectiva econômica. Com os três cenários estudados, verificou-se um custo final estimado três vezes inferior ao do Erlotinibe, o que representaria economia para o INCA de R\$ 1.040.497,78, no ano de 2015, no tratamento de 30 pacientes simultâneos. A construção dos cenários de cálculo, mesmo que limitada, permitiu identificar a tecnologia mais vantajosa sob o ponto de vista econômico e na perspectiva do INCA, podendo esta informação ser útil aos gestores locais na definição de qual das tecnologias adotar na busca do uso mais eficiente dos

recursos financeiros existentes. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA sob o nº 1.096.816 em 15/06/2015.

Palavras-chave: Erlotinibe, Gefitinibe, Custos e Análise de Custo; Carcinoma Pulmonar de Células não Pequenas

ABSTRACT

Cancer is an important public health problem in Brazil and worldwide. In Brazil, data indicate that lung cancer is the second largest in number of new cases, in men, except nonmelanoma skin cancer. Erlotinib and Gefitinib are drugs indicated for the first-line treatment of patients with lung cancer non-small cell locally advanced or metastatic whose tumors activating mutations in the tyrosine kinase domain of the EGFR gene and are considered expensive. This study aimed to analyze the partial costs, from the perspective of INCA, associated with the use of these technologies. To this end, it was performed a descriptive study, quantitative and exploratory study where the partial costs of Erlotinib and Gefitinib treatment were estimated. They used the purchase price by the institution and the costs associated with managing its adverse reaction to medication more often, the skin *rash*. We opted for the use of calculation scenarios that represented the patient care line, being developed based on the literature, data INCA and own local market. It was considered as an analytical period of time the average treatment time with each alternative. Prices were presented in Reais and there was no need to correct for inflation since they were recently collected in 2015. As a result, three scenarios calculation were built for each of the drugs. At first were counting the costs of patients who didn't manifest RAM during the analysis time; the second is the cost of those who manifest and evolve RAM Grade 1 to Grade 3 and 4 and the third are those costs associated with treatment when manifest RAM Grades 3/4. After the analysis, it could be seen that the drug Gefitinib was more advantageous from the economic perspective. In the three scenarios studied it's cost was estimated ultimate cost three times less than that of Erlotinib, which would represent savings for the INCA by R\$ 1040497,78 in 2015 for the treatment of 30 patients. The construction of calculation scenarios, although limited, allowed to identify the most advantageous technology from an economic point of view and in INCA's perspective, this information can be useful to local managers to define which technology to adopt in pursuit of more efficient use of the existing financial resources. This study was approved by the Research Ethics Committee of the INCA under N^o 1096816 on 06/15/2015.

Keywords: Erlotinib, Gefitinib, Costs and Cost Analysis; Lung Carcinoma, Non-Small Cell

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 -** Guia para manejo de *rash* cutâneo induzido pelo inibidor de tirosina quinase com mutação para receptor do fator de crescimento epidérmico.....38
- Figura 2-** Guia adaptado para manejo de *rash* cutâneo induzido pelo inibidor de tirosina quinase (ITK) com receptor do fator de crescimento epidérmico39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Incidência de <i>rash</i> acneiforme e de diarreia na administração de inibidores de tirosina quinase (ITK) com mutação para EGFR, por ensaio clínico publicado com o uso dos medicamentos erlotinibe ou gefitinibe no CPNPC.....	34
Tabela 2-	Incidência de <i>rash</i> acneiforme na administração de inibidores de tirosina quinase (ITK) com mutação para EGFR em ensaios clínicos para câncer de pulmão não pequenas células, conforme dose de erlotinibe e gefitinibe.....	35
Tabela 3 –	Coleta de preços para elaboração do cenário.....	41
Tabela 4-	Cenário de cálculo (1) do custo do tratamento de pacientes em uso de erlotinibe sem manifestação de RAM.....	47
Tabela 5-	Cenário de cálculo (2) do custo do tratamento de pacientes em uso de erlotinibe apresentando RAM grau 1, 2 e 3/4 em sequência.....	47
Tabela 6-	Cenário de cálculo (3) do custo do tratamento dos pacientes em uso de erlotinibe apresentando RAM graus 3/4.....	48
Tabela 7-	Cenário de cálculo (1) do custo do tratamento de pacientes em uso de gefitinibe sem manifestação de RAM.....	48
Tabela 8-	Cenário de cálculo (2) do custo do tratamento de pacientes em uso de gefitinibe apresentando RAM grau 1, 2 e 3/4 em sequência.....	49

Tabela 9-	Cenário de cálculo (3) do custo do tratamento de pacientes em uso de gefitinibe com manifestação de RAM Grau 3/4.....	50
Tabela 10-	Custo final (em Reais) para 30 pacientes no INCA.....	53

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ALK	Quinase do linfoma anaplásico
ATP	Adenosina trifosfato
ATS	Avaliação de Tecnologia em Saúde
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CFT/INCA	Comissão de Farmácia e Terapêutica do INCA
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CPPC	Câncer de pulmão de pequenas células
CPNPC	Câncer de pulmão não pequenas células
EGF	<i>Epidermal growth factor</i> (Fator de crescimento epidérmico)
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
ITK	Inibidor de tirosina quinase
MAPK	Proteína-quinases ativadas por mitógenos
MS	Ministério da Saúde
MET	Fator de transcrição epitelial mesenquimal
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
PI3K	Fosfatidilinositol 3-quinase
RAM	Reação Adversa a Medicamento
SCA	Serviço Central de Abastecimento
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1 – INTRODUÇÃO	15
2 - REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1- O CÂNCER DE PULMÃO E SUA IMPORTÂNCIA PARA A SAÚDE PÚBLICA	19
2.1.1 - Fatores de Risco	19
2.1.2 - Câncer de Pulmão não pequenas células	20
2.1.3 - Características moleculares	20
2.2 – TRATAMENTO ALVO ESPECÍFICO DO CPNPC	21
2.2.1 - Erlotinibe	24
2.2.2 - Gefitinibe	24
2.3 - O PROCESSO DE SELEÇÃO DE MEDICAMENTOS NO INCA	25
2.3.1 A seleção dos medicamentos erlotinibe e gefitinibe	27
2.4 – AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE E AS AVALIAÇÕES ECONÔMICAS	27
2.4.1- Avaliação de Tecnologias em Saúde	27
2.4.2 - Avaliações Econômicas como parte da Avaliação de Tecnologias em Saúde	31
3 - OBJETIVOS	34
3.1 - OBJETIVO GERAL	34
3.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
4 - PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	35
4.1 TIPO DO ESTUDO.....	35
4.2 DEFINIÇÃO DA RAM A SER ANALISADA	35
4.3 CONSTRUÇÃO DOS CENÁRIOS DE CÁLCULO	37
4.3.1 Considerações gerais	37
4.3.2 - Cálculo do manejo da RAM	38
4.3.3 - Coleta de preços	42
5 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
5.1 OS CENÁRIOS DE CÁLCULO	44
5.1.1 Elaboração dos cenários de cálculo	44
5.1.2 Apresentação dos cenários de cálculo elaborados	45

5.2 - INDICAÇÃO DA TECNOLOGIA TERAPÊUTICA DE MENOR CUSTO PARA A A INSTITUIÇÃO.....	53
6 - CONCLUSÃO	57
7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59
APÊNDICE A: ROTEIRO DE ENTREVISTA PARA PROFISSIONAL MÉDICO NO MANEJO DE RAM	63
APÊNDICE B: ROTEIRO DE ENTREVISTA PARA PROFISSIONAL ENFERMEIRO NO MANEJO DE RAM	70
APÊNDICE C: ANOTAÇÕES REFERENTES À EXECUÇÃO DO PROCEDIMENTO	71
APÊNDICE D: TCLE – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	72

1 – INTRODUÇÃO

O câncer apresenta-se como importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo (GLOBAL BURDEN OF DISEASE CANCER COLLABORATION, 2015). No Brasil, a estimativa para os anos de 2016 e 2017 aponta a incidência de 596 mil casos de câncer a cada ano, reforçando a magnitude dos problemas sociais e econômicos associados ao seu avanço. Dados indicam que o câncer de pulmão será o segundo maior em número de casos novos em homens, sendo 17.330 casos, representando 8,1% de todos os casos, exceto pele não melanoma e o terceiro mais incidente entre mulheres, com 10.890 novos casos, 5,3% do total, exceto pele não melanoma (INSTITUTO NACIONAL DE CANCER, 2015).

Dentre os diversos tipos de neoplasias, o câncer de pulmão é a maior causa de morte pela doença em países desenvolvidos (GLOBAL BURDEN OF DISEASE CANCER COLLABORATION, 2015).

Apesar das estimativas indicarem o avanço da doença, o cuidado com a saúde tem alcançado resultados significativos nas últimas décadas, dentre eles o aumento da sobrevivência dos pacientes com câncer. Tais resultados positivos estão associados à introdução e ao uso de novas tecnologias em saúde, principalmente no que se refere aos medicamentos (OSORIO-DE-CASTRO *et. al*, 2014).

Constantemente são introduzidas no mercado novas alternativas para detecção, prevenção e tratamento de doenças. Contudo, limitações financeiras impedem que os sistemas de cuidado à saúde possam oferecer à sociedade todas as possibilidades existentes no mercado (SANTOS, 2010). A utilização intensiva de tecnologias cada vez mais dispendiosas, incluindo os novos medicamentos utilizados para tratamento do câncer, é tida como uma das principais responsáveis pela elevação dos gastos com saúde (OSORIO-DE-CASTRO *et. al*, 2014).

Neste cenário, um dos grandes entraves impostos aos governos é a alocação eficiente dos recursos disponíveis para maximizar os resultados em saúde. Países que possuem sistemas públicos de saúde buscam utilizar ferramentas para a tomada de decisão a fim de escolher, dentre as tecnologias disponíveis, aquela que melhor atende às necessidades locais. Dentre as ferramentas de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), a avaliação econômica tem se destacado pelo crescente entendimento de que a alocação de recursos deve ser feita de uma forma

mais sistemática, aliada ao uso de guia ou legislação, a fim de regular a difusão e a utilização das tecnologias em saúde, incluindo os medicamentos (EICHLER et al., 2004; OSORIO-DE-CASTRO et al., 2014).

Estudos econômicos podem ser realizados em diversos cenários, com uso diversificado de metodologias, desde as mais simples, como os levantamentos parciais de custos, até as mais complexas que objetivam correlacionar custos com desfechos clínicos. Com relação a estas últimas, Drummond e colaboradores (1997) destacam que dois elementos são fundamentais para se obter uma avaliação econômica completa: comparar duas ou mais alternativas possíveis e analisar simultaneamente custos e resultados, ou seja, devem-se considerar os custos e resultados dos diferentes tipos de tratamentos possíveis para uma mesma doença. A relação entre a diferença de custos das intervenções e a diferença de benefício resultante das mesmas deve fornecer uma razão, a qual deve nortear as ações e prioridades.

O medicamento cloridrato de erlotinibe é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, que têm mutações de ativação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). A tecnologia é inibidora seletiva da tirosina quinase do receptor do fator de crescimento epidérmico, comumente expresso em tumores sólidos humanos de origem epitelial. A inibição da atividade tirosina quinase do EGFR impede o crescimento tumoral, metástase e angiogênese e aumenta a apoptose das células tumorais. Para esta indicação, a dose diária recomendada é de 150 mg por via oral (BRASIL, 2013b).

Assim como o erlotinibe, o cloridrato de gefitinibe é um inibidor seletivo da tirosina quinase do EGFR. Também é indicado para o tratamento do CPNPC localmente avançado ou metastático, que têm mutações de ativação do receptor de fator de crescimento epidérmico tirosina quinase. A dose recomendada de gefitinibe é de 250 mg uma vez ao dia, por via oral, podendo ser administrado com ou sem a ingestão de alimentos, de preferência no mesmo horário todos os dias (BRASIL, 2013a).

Os inibidores do receptor do EGFR são geralmente bem tolerados e não apresentam a toxicidade sistêmica dos agentes antineoplásicos tradicionais. Contudo, associam-se frequentemente a um espectro peculiar de reações cutâneas adversas que importa saber, reconhecer e avaliar, de modo a que

a adesão terapêutica não seja ameaçada (SANTIAGO *et. al*, 2011). Existe uma elevada incidência de erupção cutânea em pacientes tratados com inibidores de EGFR que pode variar de 50% a 100% (GERDES, 2006).

Em estudo de Douillard e colaboradores (2013), verificou-se que 45% dos pacientes apresentaram erupção cutânea em qualquer grau com o uso do gefitinibe. Já quanto ao erlotinibe, este é o evento adverso mais comum associado ao tratamento, o que, muitas vezes, prejudica a qualidade de vida dos pacientes (GRIDELLI, 2008). De acordo com Saif e colaboradores (2008), a erupção cutânea tem sido documentada como uma das reações adversas mais comuns em pacientes que receberam erlotinibe e outros inibidores de EGFR, sendo frequente em 79% dos pacientes tratados com este medicamento.

Apesar das frequências de reação adversa a medicamento (RAM) apontadas, a monoterapia com um destes medicamentos é uma opção terapêutica aceitável para quimioterapia paliativa inicial ou após falha a outro esquema terapêutico (BRASIL, 2014). No entanto, apesar dos benefícios oferecidos por estes medicamentos, observa-se que seus preços unitários são expressivos, resultando em elevados custos de tratamento.

Em 2009, a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), recomendou a padronização de erlotinibe na instituição, com previsão de tratamento para 30 pacientes¹. Posteriormente, em 2013, com o objetivo de alavancar a concorrência entre dois produtos com a mesma indicação, e assim reduzir os custos de aquisição, o gefitinibe foi selecionado². Desta forma estes medicamentos passaram a concorrer em um mesmo processo licitatório. Oportuno esclarecer que, em 2015, com a conclusão da primeira compra do gefitinibe e devido o seu preço inferior, foi iniciada sua dispensação aos novos pacientes. A substituição pelo novo tirosina quinase ocorreu de forma gradual, já que os pacientes anteriores ainda faziam uso do erlotinibe.

¹ Informação extraída da ata correspondente ao registro da reunião da CFTINCA ocorrida em 08/12/2009.

² Informação extraída da ata correspondente ao registro da reunião da CFTINCA ocorrida em 07/10/2013.

Entretanto, o preço do produto é apenas uma das variáveis que compõem os custos da terapia medicamentosa. Os custos associados à administração dos medicamentos, às condições especiais de armazenagem e transporte, ao manejo de reações adversas e, até mesmo, aqueles associados ao preparo das apresentações injetáveis devem ser considerados no levantamento dos custos de seus tratamentos.

Frente às estimativas que indicam aumento da incidência de CPNPC no Brasil, e que parte será absorvida pelo INCA, a significativa implicação nos gastos com aquisição de medicamentos considerados tecnologias de alto custo e, como também, a escassez de recursos financeiros, tais questões justificam a realização de estudo de custos envolvendo o uso dos medicamentos cloridrato de erlotinibe e cloridrato de gefitinibe na instituição. Para tanto, utilizou-se a análise parcial de custos para produzir dados com relação às duas opções terapêuticas disponíveis para o tratamento do CPNPC.

Ademais, a economia gerada com o uso do tratamento de menor custo, poderá propiciar o tratamento de mais pacientes, além de investimentos em outras demandas da assistência, ou, simplesmente, reduzir os gastos para se adequar as restrições orçamentárias enfrentadas pela instituição no ano de 2015.

2 - REFERENCIAL TEÓRICO

2.1- O CÂNCER DE PULMÃO E SUA IMPORTÂNCIA PARA A SAÚDE PÚBLICA

De acordo com a *International Agency for Research on Cancer (IARC)* da Organização Mundial de Saúde, em 2012, foram registrados no mundo 14,1 milhões de novos casos de câncer, 32,6 milhões de pessoas vivendo com câncer (dentro de 5 anos após o diagnóstico) e 8,2 milhões de mortes.

O câncer de pulmão é a causa mais comum de morte por câncer no mundo. Estima-se que seja quase um em cada cinco (1,59 milhões de mortes, 19,4% do total). Também se verifica pouca variabilidade na sobrevida em diferentes regiões do mundo, fato esse associado à sua letalidade. Em termos de mortalidade, as taxas são 15% maiores em regiões mais desenvolvidas do que nas regiões menos desenvolvidas para homens, e 8% maior em mulheres (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2012).

2.1.1 - Fatores de Risco

O tabagismo é o fator de maior risco para o desenvolvimento do câncer de pulmão. Para os fumantes, o risco é, em média, dez vezes maior do que em não fumantes ao longo da vida. O risco aumenta conforme a quantidade de cigarros, a duração do período de fumo e a idade de início do tabagismo (NACIONAL CANCER INSTITUTE, 2015).

Além do tabagismo, outros fatores de risco contribuem para o desenvolvimento do câncer de pulmão. Entre eles, podemos citar: a exposição à fumaça do tabaco, radônio, arsênico, asbesto, cromados, éteres de clorometila, níquel, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, e poluição do ar e tratamentos com radiação na região do tórax (ZAMBONI, 2005).

2.1.2 - Câncer de Pulmão não pequenas células

O câncer de pulmão é dividido histologicamente em carcinoma de pequenas células, aproximadamente 15% do total de casos, e o de não pequenas células, responsável pelo restante dos casos. Esta categorização considera características clínicas, terapêuticas e prognósticas que distinguem os dois grupos (GEIB, 2012).

Qualquer tipo de câncer de pulmão epitelial, com exceção do pulmão de pequenas células (CPPC), é considerado câncer de pulmão não pequenas células. O CPPC é relativamente insensível à quimioterapia e radioterapia em comparação ao CPNPC. Embora existam vários tipos de CPNPC, os mais comuns são adenocarcinoma, carcinomas de células escamosas e carcinoma de células grandes, sendo que o primeiro pode ser encontrado em pacientes que nunca fumaram (NACIONAL CANCER INSTITUTE, 2015).

Os pacientes com tumor operável podem ser curados por cirurgia isolada ou seguida de quimioterapia. O controle local pode ser conseguido com a terapia de radiação em um grande número de pacientes com tumor não operável, mas a cura é observada apenas em um pequeno número de pacientes. Os pacientes com tumor não operável localmente avançado podem alcançar uma sobrevida de longo prazo com a terapia de radiação combinada com quimioterapia. Pacientes com doença metastática avançada podem atingir uma melhor sobrevida e palição dos sintomas com quimioterapia, agentes direcionados, e outras medidas de suporte (NACIONAL CANCER INSTITUTE, 2015).

A maioria dos pacientes apresenta-se com doença avançada por ocasião do diagnóstico, e seu tratamento terá intuito paliativo (SPIRO; SILVESTRI, 2005; SILVESTRI et al, 2009). Pacientes em estágio IV da doença apresentam sobrevida mediana entre 4 e 5 meses e sobrevida em um ano em torno de 10% na ausência de tratamento específico (GEIB, 2012).

2.1.3 - Características moleculares

A identificação de mutações no câncer de pulmão auxiliou no desenvolvimento da terapia alvo molecular no sentido de melhorar a sobrevida de grupos de pacientes com doença metastática (PAO E GIRARD, 2011).

Os subtipos de adenocarcinoma podem ser definidos por mutações específicas em genes que codificam para os componentes do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK) e fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K). Estas mutações podem definir mecanismos de sensibilidade ou resistência primária ou adquirida aos medicamentos.

Outras alterações genéticas de importância potencial para as decisões de tratamento incluem translocações que envolvem a quinase do linfoma anaplásico (ALK) do receptor tirosina quinase, que são sensíveis a inibidores ALK, e amplificação de MET (fator de transição epitelial mesenquimal), que codifica o receptor do fator de crescimento de hepatócitos. Amplificação de MET tem sido associado à resistência secundária para inibidores de EGFR (NACIONAL CANCER INSTITUTE, 2015).

2.2 – TRATAMENTO ALVO ESPECÍFICO DO CPNPC

Anteriormente à introdução dos medicamentos inibidores de EGFR, a diretriz internacional para tratamento de pacientes com CPNPC metastático (Estadio IV) e com *performance status* 0 ou 1 era a quimioterapia baseada em análogo de platina associado a um segundo quimioterápico (NON-SMALL CELL LUNG CANCER COLLABORATIVE GROUP, 1995). Dados recentes indicam que pacientes com *performance status* 2 também são elegíveis para esta terapia (KATZ et al., 2014). Este tratamento quimioterápico paliativo baseado em platina foi comprovadamente superior em relação ao tratamento de suporte clínico, inicialmente demonstrado em metanálise publicada em 1995 (NON-SMALL CELL LUNG CANCER COLLABORATIVE GROUP, 1995).

Na década de 2000, foi obtido ganho absoluto de 5% na sobrevida em um ano ao ser adicionado um segundo medicamento a um regime baseado em platina em relação à monoterapia. No entanto, a adição de um terceiro agente não se mostra vantajoso na relação toxicidade e benefícios (DELBALDO et al., 2004).

Dentre os regimes baseados em platina encontram-se: carboplatina e paclitaxel; cisplatina e docetaxel; cisplatina e vinorelbina; cisplatina e gencitabina (OHE, et al., 2007) e cisplatina e pemetrexede (KÜHR; WÖLL.; THALER, 2013).

O tratamento tem duração de quatro ciclos, podendo ser estendido a seis em alguns pacientes (SOON et al., 2009). A eficácia do esquema é a mesma, diferindo no que diz respeito aos efeitos adversos (KATZ et al., 2014; OHE et al., 2007). (SCAGLIOTTI et al. 2002; OHE et al., 2007).

Além destes, combinações não contendo agentes com platina foram avaliados como exemplos, gencitabina associados a vinorelbina, paclitaxel ou docetaxel (KATZ et al., 2014). De acordo com Katz e colaboradores (2014), as principais estratégias terapêuticas de primeira linha de tratamento para pacientes portadores de deleções no exon 19 ou mutações no exon 21 do gene EGFR atualmente são:

1ª Opção: Inibidores de tirosina quinase, sendo os medicamentos erlotinibe 150 mg/dia ou gefitinibe 250 mg/dia. Ambos medicamentos são administrados via oral e de uso contínuo, não havendo restrição quanto ao uso prévio de outros tratamentos quimioterápicos.

2ª Opção: Quimioterapia sistêmica baseada em análogos de platina: Estes pacientes podem iniciar o tratamento de primeira linha utilizando uma combinação de platinas ou inibidor de tirosina quinase. Neste esquema, o erlotinibe ou gefitinibe apresentam uma maior taxa de resposta, maior sobrevida livre de progressão e melhor qualidade de vida.

Os inibidores de tirosina quinase atuam por bloqueio direto dos fatores de crescimento celular ou de seus respectivos receptores, inibindo a atividade intracelular de estímulo ao crescimento, sendo assim, considerada como excelente tecnologia de ação antineoplásica (GEIB, 2012).

O ciclo celular é controlado por proteínas altamente específicas, tais como os fatores de crescimento e citocinas, que regulam desde a diferenciação celular até a apoptose. A possibilidade de intervenção farmacológica em alguma das etapas da cascata bioquímica de regulação celular pode vir a interromper a proliferação descontrolada, a indiferenciação e o poder de invasão que caracterizam a célula neoplásica (BONASSA; GATO, 2012).

Especificamente com relação aos fatores de crescimento, os mesmos podem ser divididos em: fator de crescimento derivado das plaquetas ou fator de crescimento epidérmico (EGF). Cada tipo de fator de crescimento possui um receptor específico transmembrana, cuja expressão depende do tipo de célula (GEIB, 2012).

O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) é uma proteína expressa na maioria das células normais e é parte de uma grande família de receptores de crescimento tirosina quinase. Possui diversas proteínas relacionadas, dentre elas: BCR-ABL, HER1, erb2/HER2, erb3/HER3 e erb4/HER4 (SALOMON et al., 1995).

A conexão de algum ligante ao domínio extracelular do EGFR inicia uma cascata de sinais de transdução que influenciam muitos aspectos da biologia celular tumoral (BONASSA; GATO, 2012). Na célula neoplásica, a auto fosforilação do EGFR desencadeia uma série de vias intracelulares complexas que resultam em proliferação celular, bloqueio da apoptose, capacidade de invasão tecidual e metástases, além de estímulo à neovascularização (HYNES; LANE, 2005). A via do EGFR está alterada em diversos tipos de tumores, sobretudo os epiteliais, através de hiperexpressão, amplificação ou mutação.

Ao ser avaliado por imunohistoquímica, o EGFR encontra-se frequentemente superexpresso em pacientes com CPNPC. O carcinoma epidermóide é o tipo histológico mais associado com a superexpressão do EGFR, encontrado em cerca de 80% dos casos, comparado a 35-60% no adenocarcinoma e 20-60% no carcinoma de grandes células (HIRSCH et al., 2003).

Novos compostos farmacológicos denominados inibidores de tirosina quinase atuam inibindo a autofosforilação desta enzima e, assim, inibindo o crescimento tumoral (BONASSA; GATO, 2012).

Os inibidores de tirosina quinase com ação no EGFR são pequenas moléculas que competem com a adenosina trifosfato (ATP), impedindo a ligação da mesma na porção intracelular da tirosina quinase. Levam a regressão tumoral através do aumento da apoptose e inibição da proliferação celular e angiogênese. Para o CPNPC, os principais medicamentos com ação alvo específica como inibidores de tirosina quinase são o erlotinibe e o gefitinibe (GEIB,2012).

O teste para verificação de mutações de EGFR deve ser realizado previamente ao início do tratamento em pacientes com CPNPC avançado ou metastático não submetidos anteriormente a quimioterapia.

2.2.1 - Erlotinibe

O erlotinibe (Tarceva®) é uma anilinoquinazolina específica para o EGFR capaz de induzir a parada do ciclo celular na fase G1 e apoptose através da inibição da autofosforilação do EGFR.

No Brasil este medicamento é comercializado sob monopólio do laboratório PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A, desde 2006. Possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) nº 1.0100.0651.002-1 para apresentação 100mg e nº 1.0100.0651.003-8 para o comprimido com 150 mg, na forma farmacêutica de comprimido revestido, em embalagem com caixa de 30 comprimidos³. É administrado na dose de 150 mg, via oral, uma vez ao dia (BRASIL, 2013b).

Pela Tabela organizada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e publicada anualmente pela ANVISA, possui preço fábrica de R\$ 5.248,30 a caixa para apresentação com 100mg e de R\$ 5.963,91 a caixa da apresentação com 150mg, considerando-se o ICMS 0% (isenção) adotado para este medicamento desde 2008⁴ (BRASIL, 2015).

2.2.2 - Gefitinibe

O gefitinibe (Iressa®) é uma anilinoquinazolina específica para o EGFR que atua inibindo de forma reversível a autofosforilação deste, que acaba por reduzir a produção do RNA mensageiro (RNAm) do c-FOS – um fator de transcrição que faz parte do complexo AP1 – levando as células da fase S para fase G0/G1 do ciclo celular (WAKELING et al., 2002).

No Brasil, o medicamento é comercializado sob monopólio do laboratório ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA desde 2010, sob registro na ANVISA nº 1161802360010 para a apresentação de 250mg. Possui forma farmacêutica de

³ Dados extraídos do sítio eletrônico da ANVISA. Disponível em: www.anvisa.gov.br. Acesso em : 22 dez. 2015.

⁴ Conforme Convênio ICMS nº 62, de 4 de julho de 2008. Disponível em: http://www1.fazenda.gov.br/confaz/confaz/Convenios/ICMS/2008/CV062_08.htm. Acesso em: 22 dez. 2015.

comprimido revestido, em embalagem com caixa de 30 comprimidos⁵. É administrado na dose de 250 mg, via oral, uma tomada ao dia.

Pela Tabela organizada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e publicada anualmente pela ANVISA, possui preço fábrica de R\$ 3.564,07 a caixa, considerando-se o ICMS 19% adotado no estado do Rio de Janeiro, onde o INCA está sediado (BRASIL, 2015).

2.3 - O PROCESSO DE SELEÇÃO DE MEDICAMENTOS NO INCA

A análise das solicitações de inclusão e exclusão de medicamentos selecionados para lista de padronização do INCA é realizado através da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), formada por uma equipe multiprofissional. Neste estudo será descrito o fluxo de trabalho anterior à reformulação da CFT iniciada em novembro de 2015.

Os profissionais autorizados a solicitar a inclusão ou exclusão de determinado medicamento na lista do INCA, eram os médicos ou odontólogos especializados em oncologia da instituição. Para inclusão de nova apresentação farmacêutica, os farmacêuticos também podiam fazer a solicitação. Para tal, solicitava-se o preenchimento de um formulário disponível no sistema de informação interno do INCA, Intranet. Neste formulário, era detalhado o medicamento objeto de interesse, indicação proposta de uso, dose utilizada, posologia e duração de tratamento e quantidade de pacientes previstos para atendimento. Também deveria ser informado se havia previsão de substituição de medicamento já padronizado. Além do formulário exigia-se a indexação de evidências científicas que auxiliassem na avaliação da tecnologia proposta.

O formulário preenchido era enviado por via eletrônica do solicitante para seu chefe imediato, deste para o diretor médico da unidade e depois para o diretor da unidade. Importante destacar que cada instância hierárquica possuía o poder de veto da solicitação. Por fim, contando com o “de acordo” de cada instância, o

⁵ Dados extraídos do sítio eletrônico da ANVISA. Disponível em: www.anvisa.gov.br. Acesso em: 22 dez. 2015.

formulário era tramitado ao presidente da CFT, sendo este último responsável por distribuir os formulários recebidos, de forma aleatória, para análise dos membros da CFT.

O processo de análise do formulário dava-se por parecer de um par de membros – um médico e um farmacêutico. O farmacêutico realizava sua análise com base em um *check-list* para registro das especificações técnicas do medicamento proposto, como: quantidade por unidade posológica, forma farmacêutica, número de registro na ANVISA, existência de genérico, principal indicação, posologia, tempo de tratamento, estimativa de consumo anual, consulta de preço no mercado, entre outros. Com base nos dados informados e na literatura existente, os membros pareceristas emitiam seus pareceres.

Na reunião subsequente da CFT, os formulários anteriormente distribuídos eram colocados em pauta e cada membro parecerista compartilhava com os demais membros da comissão seu parecer “Favorável” ou “Desfavorável” à inclusão ou exclusão proposta. A comissão, por maioria simples dos votos dos membros presentes, decidia pela “Aprovação” ou pela “Recusa” da proposta apresentada.

As decisões eram registradas no formulário eletrônico enviado pelo solicitante, como também em ata a ser redigida pela secretária da CFT e assinada pelo Presidente. O solicitante recebia aviso eletrônico, em seu *email* institucional, com a decisão final da CFT para acompanhamento ou para recurso, caso optasse em manifestar-se no caso de uma recusa.

A ata da reunião, contendo a relação das decisões finalizadas, era encaminhada para que os membros realizassem uma revisão da mesma. Sendo aprovada por todos, a ata era encaminhada ao membro farmacêutico representante do Serviço Central de Abastecimento (SCA), responsável por elaborar planilha detalhada de previsão de gastos e instruir processo administrativo para posterior análise da Comissão de Planejamento do Instituto.

A Comissão de Planejamento tinha a responsabilidade de analisar as inclusões propostas à luz das possibilidades e limitações orçamentárias da instituição. Caso os itens da ata fossem aprovados, o processo administrativo seguia sua tramitação para a Divisão de Suprimentos da Coordenação de Administração para dar início ao processo de compra. No caso de indeferimento, o processo retornava ao Serviço Central de Abastecimento (SCA) para arquivamento, podendo ser reanalisado em nova oportunidade.

2.3.1 A seleção dos medicamentos erlotinibe e gefitinibe

O medicamento erlotinibe, em sua apresentação de 150mg, foi selecionado para uso no INCA no ano de 2009, ano em que foram incluídos outros antineoplásicos orais de terapia alvo, tal como para tratamento dos pacientes com câncer renal metastático e para o tratamento do hepatocarcinoma.

Já o uso do medicamento gefitinibe foi aprovado pela CFT para uso no INCA no ano de 2013. A decisão por sua inclusão na lista de medicamentos padronizados do Instituto, conforme consta em seu formulário de solicitação enviado à CFT, se deu mediante a possibilidade de introduzir, no âmbito das compras do INCA, um concorrente para o medicamento erlotinibe, já em uso na instituição.

Esta decisão baseou-se no princípio apresentado pelo solicitante de que ambos os medicamentos – erlotinibe e gefitinibe – possuem eficácia clínica equivalente, diferindo apenas nos seus preços de mercado.

No entanto, tal constatação carecia de estudos mais aprofundados. A perspectiva de competição restrita ao nível de seus preços de mercado poderia não ser indicativa de possível redução de custos para o Instituto. Outras questões relacionadas ao uso destes medicamentos, e não apenas aquelas relacionadas à sua eficácia clínica, deveriam ser objetos de verificação, como por exemplo, a ocorrência de reações adversas a medicamentos (RAM). Estas podem se mostrar, em grau e frequência, diferenciadas entre estes dois medicamentos. Para elucidar melhor a escolha por determinada alternativa medicamentosa, é possível utilizar-se das metodologias relacionadas às análises econômicas de medicamentos – ou farmacoeconomia. Neste entendimento, as avaliações econômicas podem contribuir para subsidiar ou refutar a decisão pela escolha e padronização de medicamentos.

2.4 – AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE E AS AVALIAÇÕES ECONÔMICAS

2.4.1- Avaliação de Tecnologias em Saúde

Segundo Caetano (2014), o cuidado com a saúde tem alcançado resultados importantes nos últimos anos, envolvendo diversos aspectos, entre eles o

prolongamento da vida, o aumento da sobrevivência de pacientes e a cura de algumas modalidades de câncer. Parte desses resultados pode ser atribuída à introdução e ao uso de novas tecnologias em saúde.

O Ministério da Saúde (MS), conforme consta na Portaria nº 2.510/GM de 19 de dezembro de 2005, define Tecnologias em Saúde como:

[...] medicamentos, materiais, equipamentos e procedimentos, sistemas organizacionais, educacionais, de informações e de suporte, e programas e protocolos assistenciais, por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população (BRASIL,2005).

Ocorre que diversos problemas na utilização das tecnologias em saúde têm sido verificados. Estudos apontam que procedimentos largamente utilizados não estão embasados em evidências científicas, enquanto outros mostram que o aumento do uso de tecnologias não tem produzido efeitos significativos nos desfechos em saúde. As tecnologias comprovadamente sem efeito ou com efeitos marginais ou deletérios continuam sendo amplamente utilizadas, enquanto outras comprovadamente eficazes apresentam baixa utilização (VIANNA; CAETANO, 2005).

Outra questão bastante frequente é a utilização de tecnologias fora das condições nas quais se mostram eficazes. Isto pode aumentar os riscos associados ao seu uso e ao desperdício de recursos tanto financeiros, quanto humanos e estruturais (VIANNA; CAETANO,2005; CAETANO, 2014).

Um levantamento realizado pela ANVISA, utilizando dados coletados entre os anos de 2004 e 2006, indica que 85% dos medicamentos avaliados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) com base nos novos critérios para a regulação de preços de entrada no mercado brasileiro foram classificados como categoria II, ou seja, sem ganhos terapêuticos. Tal estudo corrobora o fato de que muitas inovações introduzidas na área da saúde apresentam vantagens ínfimas quando comparadas às tecnologias já existentes (CAETANO, 2014).

Um dos principais responsáveis pelo aumento de gastos na saúde é a utilização intensiva de tecnologias. A difusão destas tecnologias ocorre de maneira muito rápida, mesmo quando não há evidências suficientes para comprovar a segurança, eficácia e efetividade das mesmas (VIANNA; CAETANO, 2005).

A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) é um conjunto de métodos de pesquisa usado para verificar se uma determinada tecnologia da saúde, dentre elas, o medicamento é segura, eficaz e economicamente atrativa em comparação às outras alternativas de tratamento disponíveis (INSTITUTO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE, 2015).

A rede internacional de agências de avaliação tecnológica – *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA) – define ATS como a análise multidisciplinar das implicações médicas, sociais, éticas e econômicas do desenvolvimento, difusão e uso de tecnologias em saúde (SANTOS, 2010).

Raramente as tecnologias se mostram como uma resposta definitiva para um problema de saúde. O que se observa com mais frequência é o contínuo processo de inovações tecnológicas que acompanham o desenvolvimento nas áreas. Cada vez que surge um novo medicamento, ele será lançado, difundido e utilizado e, eventualmente, será abandonado por uma série de razões, completando assim, o seu ciclo de vida (BRASIL, 2009a).

O ciclo de vida de determinada tecnologia em saúde envolve cinco etapas: inovação, difusão inicial, incorporação, utilização em larga escala e abandono (CAETANO, 2014).

O processo de inovação tecnológica começa com a invenção de um novo produto, processo ou prática. Geralmente, há alguma forma de avaliação econômica (custos de produção). Entretanto, existem diversas limitações no que diz respeito à quantificação dos impactos que serão observados após a difusão da tecnologia.

Diversos fatores impactam sobre a inovação, sendo os principais a persistência da doença e incapacidades, considerações de ordem econômica, pesquisas biomédicas, e legislação regulatória. Ao chegar ao mercado, a tecnologia chega ao final da fase de inovação (BRASIL 2009b).

Na fase da difusão, quando uma tecnologia emergente começa a ser reconhecida pelos provedores de assistência à saúde como uma tecnologia estabelecida, ocorre uma mudança no seu status. De uma forma geral, isto ocorre quando há financiamento do governo ou das seguradoras, levando a um impacto de uso crescente. A partir daí, entra-se na fase de incorporação.

Para tecnologias de utilização em larga escala ou que demandam muitos recursos, a incorporação é uma fase crucial por abrir o caminho para o uso

crecente e uma atitude de maior confiança nos benefícios da tecnologia. Neste momento os efeitos decorrentes da utilização rotineira das tecnologias em saúde são fundamentais, já que é nesta fase que os benefícios à saúde serão obtidos, recursos críticos serão dispendidos, e efeitos adversos poderão ser detectados, tornando-se desta forma, de grande importância as Análises dos Resultados em Saúde e de seus custos.

Desde os meados do século XX, vem ocorrendo um contínuo aumento de tecnologias em saúde disponíveis, visto que novas são introduzidas, enquanto as antigas, mesmo que ineficazes ou obsoletas, demoraram muito tempo para que fossem efetivamente abandonadas (PANERAI; PEÑA-MOHR, 1989).

Por outro lado, diversas antigas tecnologias são forçadas para fora do mercado pelo fenômeno que pode ser chamado de “obsolescência artificial”. Muitos fabricantes se utilizam desta estratégia para incentivar a venda de uma “nova” tecnologia que, na maioria das vezes, apresenta pequenas inovações ao invés de invenções radicais, que possuem pouco valor para os pacientes ou clínicos. Para tal, retiram do mercado insumos necessários para o uso da tecnologia que se quer obsoletar, ou reduzem as equipes técnicas ou a disponibilidade dos serviços de manutenção ou até mesmo interrompem o fornecimento de matérias-primas para sua fabricação.

Os medicamentos tendem a ser o objeto mais frequente das ATS, principalmente, os de maior complexidade tecnológica. Neste ponto, destacam-se os medicamentos antineoplásicos (CAETANO, 2014).

Além destes apresentarem custos mais elevados, a grande rapidez de inovações lançadas atrelada à alta morbidade e mortalidade da doença, tornam o financiamento para tratamento um campo de amplo debate, devido ao impacto nos gastos quando são muito utilizados (COSTA, 2014). Tal fato corrobora a importância das avaliações econômicas para geração de informação e tomada de decisão.

2.4.2 - Avaliações Econômicas como parte da Avaliação de Tecnologias em Saúde

As avaliações econômicas são fundamentais para a tomada de decisão na política de medicamentos, visto que permitem conhecer qual das opções será mais eficiente, ou seja, aquela que proporcione maior benefício terapêutico com menor custo associado. As avaliações específicas de medicamentos também são denominadas análises farmacoeconômicas (ARGENTA, 2007; OSORIO-DE-CASTRO et al., 2014).

Tais análises são consideradas parte da ATS e baseiam-se no custo de oportunidade, isto é, na compreensão de que a aplicação de recursos em determinados programas e tecnologias implica na não provisão de outros (BRASIL, 2008). Uma alocação eficiente dos recursos disponíveis é aquela em que os custos de oportunidade são minimizados (BRASIL, 2009b).

Na avaliação global de um medicamento distingue-se tanto a avaliação clínica, baseada nos estudos clínicos de eficácia ou efetividade, quanto a avaliação econômica, baseada na eficiência, no qual se inclui o cálculo de seus custos. Desta forma, qualquer método que traga informações sobre custos e efeitos de um medicamento pode ser utilizado como base para a realização de uma avaliação farmacoeconômica (SACRISTÁN DEL CASTILHO, 1995).

Segundo a *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR), a Farmacoeconomia é definida como campo de estudo que analisa o comportamento de indivíduos, empresas e mercados com relação ao uso de produtos, serviços e programas farmacêuticos, e que frequentemente os custos e as consequências desta utilização são considerados o foco do estudo (PASHOS; KLEIN; WANKE, 1998).

Para alcançar esses objetivos são levados em consideração aspectos importantes do processo de avaliação de tecnologias, que são: segurança, acurácia, eficácia, efetividade, estudos sobre os custos, equidade e impactos éticos, culturais e ambientais (REDE BRASILEIRA DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE, 2015).

Um dos instrumentos utilizados para auxiliar na tomada de decisões são as avaliações econômicas em saúde. Estas envolvem técnicas analíticas formais para

comparar propostas alternativas de ação, no que diz respeito a custos e consequências, sejam elas favoráveis ou não (DRUMMOND et al.,1997).

Análises econômicas permitem a avaliação simultânea da efetividade e de diversos elementos relacionados ao custo. Podem ser utilizadas diferentes abordagens metodológicas, onde são consideradas, principalmente, a medida de resultados (BRANDÃO; MACHADO; ACURCIO, 2012). Frequentemente, uma série de informações de diversos campos, como epidemiologia, pesquisa clínica e economia são explorados (BRASIL, 2009b).

Estão disponíveis diversas abordagens para a realização de uma análise econômica de tecnologias em saúde. No entanto, há duas características principais que devem ser abordadas: custos (sempre mensurados em unidades monetárias) e consequências do elemento em estudo. O objetivo é comparar estratégias existentes para uma dada condição clínica ou mesmo intervenções diferentes disponíveis para condições de saúde diversas (BRASIL, 2009b).

Análises econômicas parciais em saúde contemplam a descrição dos custos associados à determinada tecnologia; enquanto a avaliação econômica considerada completa contempla a avaliação das consequências clínicas (eficácia, benefício ou efetividade) desta tecnologia com relação aos seus custos associados (SANCHO; DAIN, 2012). Tais abordagens podem variar no que dizem respeito ao tipo de consequências consideradas; nas implicações dos diferentes métodos desta avaliação e no alcance da análise. O objetivo da avaliação e a disponibilidade de dados, tempo, ou outros recursos são fundamentais para a escolha do tipo de análise a realizar (BRASIL, 2009b).

Existem quatro tipos de estudos econômicos completos em saúde: Análise Custo Benefício, Custo Minimização, Custo efetividade e Custo utilidade.

Nas análises de custo-benefício, são atribuídos aos benefícios ou impactos de uma ação em saúde um valor monetário e seus resultados são apresentados em benefícios líquidos, isto é, a diferença entre os benefícios e os custos da intervenção. Estas duas variáveis são relatadas usando uma métrica comum (unidades monetárias) (BRASIL, 2008).

Os resultados destes estudos podem ser comparados com os resultados de estudos de diversos programas públicos. Os estudos de custo-benefício permitem avaliar, por exemplo, o quanto a sociedade está disposta a pagar pelos efeitos de programas ou políticas. No entanto, a principal limitação deste tipo de estudo é que

o estudo converte o desfecho clínico em unidade monetária, transformando o benefício clínico em valores monetários (BRASIL, 2008; BRANDÃO; MACHADO; ACURCIO, 2012).

Na análise custo minimização calcula-se a diferença de custos entre intervenções alternativas que são assumidas como produzindo resultados clínicos equivalentes, diferindo essas intervenções apenas nos custos. Caso as duas alternativas possuam a mesma eficácia terapêutica e mesmas consequências sobre a saúde do paciente, mas com custos diferentes, a estratégia que apresente o menor custo é a preferível (BRASIL, 2009a; NITA et al., 2010).

Já nos estudos de custo efetividade, a análise econômica baseia-se na razão de custo efetividade que é a diferença entre os custos de duas intervenções, dividida pela diferença entre as suas consequências em termos de saúde, ou seja, efetividade (BRASIL, 2008). Os custos são comparados, em unidades monetárias, com efeitos clínicos quantitativos medidos em unidades não monetárias (BRASIL, 2009a). Neste estudo podem ser considerados como unidade de efetividade os anos de vida salvos e, neste caso, sendo a unidade final descrita como a razão do custo/ano de vida ganho. Outra medida de efetividade são as complicações evitadas como, por exemplo, as cirurgias desnecessárias, sendo a razão descrita como custo/cirurgias evitadas (BRASIL, 2009a).

A maior aplicabilidade dos estudos de custo efetividade na área da saúde está na comparação de alternativas que competem entre si, ou seja, que não podem ser implementadas ao mesmo tempo (BRASIL, 2008).

A teoria econômica também prevê a possibilidade de se realizar um tipo de estudo de custo efetividade diferenciado, através do uso de uma medida de valor baseada no conceito de “utilidade”. Neste conceito estão refletidas as preferências do paciente ou da sociedade sobre diversos fatores relacionados aos resultados em saúde de determinada tecnologia (BRASIL, 2009a). Esta “utilidade” pode ser expressa em anos de vida ajustados pela qualidade (*Quality Adjusted Life Year - QALY*). Estes estudos são denominados de custo utilidade. De acordo com Brasil (2009a), o tipo de estudo selecionado deve ser claramente apresentado e justificado com respeito à questão que ele se propõe a responder, e deve ser descrito logo no início do relatório.

3 - OBJETIVOS

3.1 - OBJETIVO GERAL

Comparar os custos associados às duas terapias medicamentosas utilizadas no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva para o tratamento dos pacientes portadores do câncer de pulmão do tipo não pequenas células (CPNPC) metastático (Estadio IV), sendo estes medicamentos cloridrato de erlotinibe e cloridrato de gefitinibe, a fim de fornecer à CFT/INCA informações que possam auxiliar na decisão sobre qual medicamento deverá ser mantido em uso regular.

3.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Para consecução do objetivo proposto, foram elencados os seguintes objetivos específicos:

- 1). Elaborar cenários de cálculo para a análise econômica parcial sob a perspectiva do INCA, através do levantamento dos custos parciais dos medicamentos erlotinibe e gefitinibe englobando seus preços de compra e o custo do manejo da RAM analisada;
- 2). Apontar a tecnologia de menor custo para a instituição.

4 - PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

4.1 TIPO DO ESTUDO

Para atingir os objetivos propostos, foi realizado um estudo de avaliação econômica parcial do tipo descritivo, quantitativo e exploratório, onde foram estimados os custos parciais dos tratamentos com os medicamentos erlotinibe e gefitinibe, atualmente disponíveis no Hospital de Câncer I do INCA para os pacientes em tratamento de CPNPC com mutações em EGFR.

4.2 DEFINIÇÃO DA RAM A SER ANALISADA

Para o cálculo parcial dos custos dos tratamentos propostos, optou-se por incluir na análise econômica os custos associados ao manejo da RAM que fosse a mais incidente com relação ao uso estas tecnologias, pelo limitado tempo para a pesquisa do manejo de outros eventos adversos.

Devido à recém padronização do gefitinibe e ao pequeno número de pacientes em uso deste medicamento no INCA, optou-se por não realizar a análise de prontuários para busca da RAM mais incidente na instituição, visto que os resultados poderiam não retratar a realidade.

Neste sentido, para identificação da RAM mais incidente, foram consultados os artigos dos estudos clínicos randomizados que levaram à aprovação dos medicamentos pela ANVISA, conforme consta nas bulas destes medicamentos. Também foi consultada a base de dados Cochrane, utilizando-se as palavras chave "*erlotinib*" and "*adverse*" e "*gefitinib*" and "*adverse*", na tentativa de localizar referências na literatura que indicassem a reação mais incidente.

Ao final das pesquisas bibliográficas, constatou-se que o *rash* acneiforme e a diarreia são as reações adversas mais incidentes para ambos os medicamentos, conforme dados apresentados na Tabela 1, por estudo analisado.

Tabela 1 – Incidência de *rash* acneiforme e de diarreia na administração de inibidores de tirosina quinase (ITK) com mutação para EGFR, por ensaio clínico publicado com o uso dos medicamentos erlotinibe ou gefitinibe no CPNPC

ITK-EGFR	Rash (%)	Graus 3/4 (%)	Diarreia (%)	Graus 3/4 (%)	Autor
Erlotinibe	-	8	-	6	(Cohen et. al, 2005) ^a
	76	9	55	6	(Sheperd et. al, 2005) ^a
	50	5	18	3	(Ciuleanu et. al, 2012) ^a
	75	9	-	6	(Shepherd et. al, 2004) ⁴
Gefitinibe	49	9	20	2	(Cappuzzo et. al, 2010) ^a
	80	9	57	4	(ML 20650, 2011) ^b
	33-79	3-10	-	-	(Melosky et. al, 2015) ^a
	45	15	31	-	(Douillard et. al, 2013) ^b
	72,2	9	44,4	-	(Hotta et. al, 2005) ^b
	-	25	-	-	(Tsuboi et. al, 2005) ^b
	66,2	-	46,6	-	(Mok et. al, 2009) ^b
	71,1	-	-	-	(Maemondo, et. al, 2010) ^b
	49	-	35	-	(Kim et. al, 2008) ^b
	50	-	25	-	(Zhang et. al, 2012) ^a
	86	32	-	-	(Ebi, et. al, 2009) ^b
	72,2	-	44	-	(Wei et. al, 2008) ^b
34-66	0-4	-	-	(Melosky et. al, 2015) ^a	

Fonte: Elaborado pela autora

^a Dados da literatura

^b Bula para profissional de saúde

Com base na Tabela 1, o *rash* cutâneo foi eleito como a RAM a ser considerada para os dois medicamentos, por apresentar a maior incidência (em porcentagem) em todos os estudos analisados. Tal incidência repousa na existência de alta expressão do EGFR na pele, particularmente nos corneócitos da camada basal, glândulas sudoríparas e folículos pilosos (SANTIAGO et al., 2011). Este receptor desempenha papel fundamental no crescimento e na queratinização da epiderme sendo, portanto, comum que a sua inibição promova uma série de reações cutâneas (HIRSH, 2011). Com isso, utilizou-se apenas o *rash* cutâneo para os cenários de cálculo.

Já para a coleta dos parâmetros a serem adotados para o cálculo dos custos do manejo desta RAM, a principal referência utilizada neste estudo foi Melosky e colaboradores (2015).

A escolha deste estudo pode ser justificada pelo fato da publicação ser a mais atual (2015), e por apresentar dados relativos a ambos medicamentos. Outro ponto a ser esclarecido é o fato da incidência do estudo ML 20650 (2011) para erlotinibe não ter sido considerada para este trabalho, apesar de ser a maior. Neste estudo

constam como sujeitos da pesquisa pacientes com idades acima de 80 anos, sendo comum pacientes idosos apresentarem maior incidência de reações adversas.

A Tabela 2 apresenta as incidências de *rash* acneiforme (em porcentagem) por apresentação de cada medicamento, além de indicar a incidência nos graus mais avançados 3 e 4.

Tabela 2- Incidência de *rash* acneiforme na administração de inibidores de tirosina quinase (ITK) com mutação para EGFR em ensaios clínicos para câncer de pulmão não pequenas células, conforme dose de erlotinibe e gefitinibe

ITK- EGFR	Descrição	Graus (%)	
		Todos	Maior do que 3
Erlotinibe 150 mg	Todas as fases	33-79	3 – 10
	Estudos fase III	62-76	3 – 10
Gefitinibe 250 mg e 500 mg	Todas as fases	34-75	0 – 13
	250 mg	34-66	0 – 4
	500 mg	57-75	4 – 13
	Estudos fase III	37-67	2 – 13
	250 mg	37-66	2 – 4
	500 mg	57-67	12 – 13

Fonte: Adaptado de Melosky et al., 2015, p.125.

4.3 CONSTRUÇÃO DOS CENÁRIOS DE CÁLCULO

4.3.1 Considerações gerais

Para este estudo parcial de custos optou-se pelo uso de cenários de cálculo que representassem a linha de tratamento dos pacientes, sendo elaborados com base na literatura ou em dados do próprio INCA, tais como, valores de compra de medicamentos e estimativas sobre o total de tratamentos a disponibilizar ao ano aos pacientes de CPNPC.

Para fins de cálculo, foi considerado como horizonte de tempo de análise o tempo médio de tratamento com cada alternativa definido em literatura, neste caso,

extraído dos relatórios de incorporação destes medicamentos pelo SUS emitidos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) e publicados pelo Ministério da Saúde (BRASIL,2013a; 2013b). Neste ponto cabe registrar que a opção pelo uso de dados da literatura foi escolhida pelo fato de ainda não ser possível a definição do tempo médio de tratamento através da coleta de dados de prontuário dos pacientes do INCA, haja vista o recente início do uso do gefitinibe na instituição. Importante também frisar a obrigatoriedade da utilização dos mesmos parâmetros de cálculo para cada um dos medicamentos, para não se incorrer no risco de ter resultados diferenciados pelo uso de parâmetros distintos. Isto posto, foram construídos 3 cenários de cálculo para cada medicamento.

O software Excel® foi a ferramenta utilizada para a construção dos cenários, bem como os cálculos dos valores dos medicamentos.

4.3.2 - Cálculo do manejo da RAM

Inicialmente, durante a elaboração deste projeto de pesquisa e com o intuito de mapear a forma de como o *rash* cutâneo era manejado na unidade, e assim permitir a pesquisa dos insumos utilizados e o levantamento de seus custos, foi realizada a tentativa de consulta aos protocolos clínicos existentes na instituição. Porém após pesquisa junto aos setores envolvidos, os mesmos não foram localizados. Devido a este fato, ficou então definido no projeto que tais informações seriam coletadas através da consulta direta aos profissionais envolvidos. A estratégia inicial era a aplicação dos roteiros de entrevista, descritos nos apêndices A B e C deste trabalho, cuja aplicação foi devidamente aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/INCA).

Entretanto, durante a execução deste estudo, não foi possível aplicar estes roteiros. Infelizmente, as entrevistas inicialmente planejadas não foram realizadas por impossibilidade de agendamento com os profissionais, após várias tentativas frustradas.

Por fim, em uma última tentativa, conseguiu-se contato com uma profissional médica da Seção de Dermatologia que, em conversa informal, indicou a existência de guias nos quais os médicos da Seção baseiam-se para o manejo do *rash*, ressaltando que o manejo é o mesmo para ambos medicamentos e adotando-se o

que foi chamado de “adaptações para as características da população brasileira”, ficando este último termo não muito esclarecido para esta autora. Nesta conversa foram citados os protocolos publicados por Lacouture, Cotliar e Mitchell (2007), Segaert e Van Cutsem (2007), Melosky e colaboradores (2009), Lacouture e colaboradores (2011) e Reyes-Habito e Roh (2014).

A literatura reforça que para maior eficácia do tratamento dermatológico a ser indicado, é necessário conhecer o tipo de lesão da pele, a gravidade destas lesões e o local anatômico afetado pelo tratamento com inibidores de EGFR (LACOUTURE; COTLIAR; MITCHELL, 2007). Possivelmente, estas variáveis dificultem a escolha de um manejo como “padrão”, tornando-o individual na maioria das vezes.

Devido à ausência de protocolos descritos no INCA para tal manejo e a diversidade de guidelines passíveis de serem utilizados e adaptados à população brasileira, para este estudo optou-se por utilizar o artigo que referencia um dos guias utilizados pelos profissionais da instituição (HIRSH, 2011), apresentado na Figura 1.

Hirsh (2011), apresenta o mesmo manejo de Lacouture, Cotliar e Mitchell (2007), exceto por não indicar o uso da isotretinoína. Apesar de apresentar-se eficaz para *rash*, Segaert e Van Cutsem (2007) não recomendam o uso de deste medicamento devido à ausência de estudos que comprovem uma suposta *downregulation* da expressão de EGFR, o que induziria na eficácia do ITK. Além disso, isotretinoína apresenta algumas reações adversas semelhantes ao erlotinibe e gefitinibe, como xerose, sensibilidade para a superinfecção por *S. aureus*, paroníquia e granuloma piogênico), podendo exacerbar tais efeitos. Estes fatores, portanto, levaram à exclusão destes estudos e justificam o uso do artigo escolhido.

RASH SEVERIDADE	INTERVENÇÃO
Leve (CTCAE ^a grau 1) Geralmente localizada Minimamente sintomáticos Sem impacto sobre atividade diárias Nenhum sinal de superinfecção	Permanecer a dose do inibidor de EGFR e monitorar alterações quanto à severidade sem tratamento ou Hidrocortisona (1% or 2.5% creme) ou clindamicina (1% gel) ou ambos Tratar por 2 semanas Se a reação piorar ou não melhorar, avançar para a próxima etapa
Moderado (CTCAE grau 2) Generalizado Sintomas leves (por exemplo, prurido) Impacto mínimo sobre atividades diárias Nenhum sinal de superinfecção	Permanecer a dose do inibidor de EGFR e monitorar alterações quanto à severidade Continuar tratamento para reações cutâneas Hidrocortisona (1% or 2.5% creme) ou clindamicina (1% gel) ou pimecrolimus (1% creme) + Doxyciclina (100 mg 2 vezes ao dia) ou minociclina (100mg 2 vezes ao dia) Tratar por 2 semanas Se a reação piorar ou não melhorar, avançar para a próxima etapa
Severo (CTCAE graus 3/4) Generalizado Sintomas graves (por exemplo, prurido) Potencial de superinfecção	Reduzir a dose do inibidor de EGFR e monitorar alterações quanto à severidade Continuar tratamento para reações cutâneas Hidrocortisona (2.5% creme) ou clindamicina (1% gel) ou pimecrolimus (1% creme) + Doxyciclina (100 mg 2 vezes ao dia) ou minociclina (100mg 2 vezes ao dia) + Metil-prednisolona dose pack Tratar por 2 semanas Se a reação piorar, interromper ou descontinuar a dose pode ser necessário

Figura 1 – Guia para manejo de *rash* cutâneo induzida pelo inibidor de tirosina quinase com mutação para receptor do fator de crescimento epidérmico.

Fonte: HIRSH, 2011, p.133

^aLegenda: CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

A fim de permitir o levantamento dos custos deste manejo, houve a necessidade de serem consideradas algumas adaptações à realidade brasileira. Por exemplo, para este estudo a metilprednisolona *Dosepak*® (cartela com doses diferenciadas por dia de tratamento, não disponível atualmente no Brasil), citada na Figura 1, foi substituída pelo medicamento Prednisona 20mg comprimido, por ser registrado no Brasil e padronizado para uso regular no INCA. Da mesma maneira, a hidrocortisona creme 2,5% foi substituída pela hidrocortisona creme 1%, visto que esta é a concentração utilizada pela instituição.

O protocolo de Hirsh (2011) adaptado pela autora aparece na Figura 2. Neste ponto, vale mencionar que tal adaptação não foi validada pela chefia da Seção de Dermatologia do Instituto, haja vista não ter sido possível a realização das entrevistas inicialmente propostas com os profissionais desta área.

RASH SEVERIDADE	INTERVENÇÃO
<p>Leve (CTCAE^a grau 1)</p> <p>Geralmente localizada Minimamente sintomáticos Sem impacto sobre atividade diárias Nenhum sinal de superinfecção</p>	<p>Permanecer a dose do inibidor de EGFR e monitorar alterações quanto à severidade</p> <p>sem tratamento Hidrocortisona 1%</p> <p style="text-align: center;">ou</p> <p>Tratar por 2 semanas Se a reação piorar ou não melhorar, avançar para a próxima etapa</p>
↓	
<p>Moderado (CTCAE grau 2)</p> <p>Generalizado Sintomas leves (por exemplo, prurido) Impacto mínimo sobre atividades diárias Nenhum sinal de</p>	<p>Permanecer a dose do inibidor de EGFR e monitorar alterações quanto à severidade</p> <p>Hidrocortisona 1% + Doxiciclina (100 mg 2 vezes ao dia)</p> <p>Tratar por 2 semanas Se a reação piorar ou não melhorar, avançar para a próxima etapa</p>
↓	
<p>Severo (CTCAE graus 3/4)</p> <p>Generalizado Sintomas graves (por exemplo, prurido) Potencial de superinfecção</p>	<p>Reduzir a dose do inibidor de EGFR e monitorar alterações quanto à severidade</p> <p>Hidrocortisona 1% creme + Doxiciclina (100 mg 2 vezes ao dia) + Prednisona 0,35 a 0,5 mg / kg por dia</p> <p>Tratar por 2 semanas Se a reação piorar, interromper ou descontinuar a dose pode ser necessário</p>

Figura 2 – Guia adaptado para manejo de *rash* cutâneo induzido pelo inibidor de tirosina quinase (ITK) com receptor do fator de crescimento epidérmico, adaptado de (HIRSH, 2011)

Fonte: Adaptado de HIRSH, 2011, p.133

^aLegenda: CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

Para fins do levantamento dos custos deste manejo, foi definida a adoção sistemática das maiores doses previstas. Portanto, a dose 0,5 mg em um paciente de 70 kg foi estabelecida para efeito de cálculos, totalizando uma dose de 35 mg ao

dia, resultando no arredondamento de 2 comprimidos de 20mg ao dia. Para a hidrocortisona creme 1%, convencionou-se a utilização de 1 tubo de 30 gramas a cada dois dias. Segundo estudo de Hirsh (2011), o início do surgimento dos sintomas da RAM foi após 14 dias do início do uso do inibidor de EGFR. Para o tratamento da RAM em graus 1 e 2, a dose inicial do medicamento foi mantida, sendo o tratamento dermatológico de 2 semanas (14 dias), seguindo o guia adaptado. Já no tratamento da RAM graus 3/4, ocorre a interrupção do tratamento com o inibidor de EGFR. Observando-se uma rápida melhora das lesões cutâneas, o tratamento com EGFR é geralmente continuado ou retomado numa dose mais baixa (LACOUTURE; COTLIAR; MITCHELL, 2007). A partir deste dado, considerou-se o retorno do uso regular do medicamento após 2 semanas do tratamento dermatológico.

4.3.3 - Coleta de preços

Dentre as diversas técnicas que podem ser empregadas para o levantamento dos custos, neste estudo foi adotado o levantamento de custos utilizando-se os princípios do custeio baseado em atividade (*activity-based costing* – ABC), que implicou na identificação das etapas de manejo da RAM selecionada – *rash* cutâneo, na quantificação dos insumos consumidos por procedimento e sua valoração (CAETANO et al., 2014).

De forma a possibilitar a valoração dos custos parciais para cada alternativa terapêutica, foi realizada consulta ao sítio eletrônico oficial do INCA⁶ para obtenção dos preços de compra de cada medicamento realizada pelo instituto em 2015. Para os medicamentos não padronizados e manipulados, o valor foi obtido através de contato verbal com a Farmácia com Manipulação que presta serviços ao INCA. Os preços estão apresentados em Real (R\$) e não houve necessidade de correção pela inflação, tendo em vista terem sido coletados no ano de 2015. A Tabela 3 sumariza os preços coletados.

⁶ Disponível em <http://www1.inca.gov.br/empenhos>

Tabela 3: Coleta de preços para elaboração do cenário

Medicamento	Preço unitário (R\$)	Fonte
Doxiciclina 100 mg (cp) ^a	1,26	Portal da transparência
Erlotinibe 150 mg (cp) ^a	186,92	Portal da transparência
Gefitinibe 250 mg (cp) ^a	89,58	Portal da transparência
Hidrocortisona creme 1% (tubo) ^b	28,00	Farmácia com Manipulação prestadora de serviços ao INCA
Prednisona 20 mg (cp) ^a	0,11	Portal da transparência

Fonte: Elaborado pela autora

^a medicamentos comprados pelo INCA

^b medicamentos comprados pelo paciente

5 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 OS CENÁRIOS DE CÁLCULO

5.1.1 Elaboração dos cenários de cálculo

O primeiro cenário foi elaborado para o cálculo do custo do tratamento de pacientes em uso dos medicamentos em análise (erlotinibe e gefitinibe) sem manifestação de RAM. Ou seja, neste cenário foi imputado apenas o custo associado aos inibidores de tirosina quinase.

Já o segundo cenário foi caracterizado pelo custo apresentado na evolução do manejo da RAM (*rash*) de grau 1 até o manejo nos graus 3/4. Por não ter sido encontrada na literatura as taxas de incidência nos graus 1 e 2, assumiu-se o cenário mais oneroso para a instituição, sendo considerado aquele que acarretaria no tratamento mais prolongado, ou seja, na evolução de todos os pacientes deste cenário do grau 1, passando pelo 2 até chegar 3 e 4.

Por fim, com base na taxa de incidência da RAM nos graus 3 e 4 apresentadas na literatura, o terceiro cenário envolveu o custo do tratamento dos pacientes em uso dos inibidores de tirosina quinase que, de forma direta, apresentam RAM na gravidade severa, sem desenvolver reação nos graus 1 e 2.

A porcentagem de pacientes de cada cenário foi estabelecida pela maior incidência encontrada na literatura levantada, a fim de considerar o cenário de maior custo e, por conseguinte, o mais oneroso para a instituição. Para tal, foram utilizados os dados de incidência de *rash* apresentados no estudo de Melosky e colaboradores (2015). Assim, para o medicamento erlotinibe foi considerada a incidência de 79% de *rash* nos pacientes em tratamento com esta tecnologia terapêutica, sendo 10% para reações de grau 3 e 4. Para o medicamento gefitinibe foi utilizada a incidência de 66% de *rash*, sendo 4% para reações de graus 3 e 4.

Importante destacar como limitação na construção dos cenários a falta de dados sobre a redução de dose ou interrupção do uso destes medicamentos, após manifestação da RAM nos graus 3 e 4.

Em todos os cenários foram considerados os seguintes parâmetros: posologia, valor unitário, valor total e tempo de análise. A posologia foi considerada

de acordo com o preconizado nas bulas dos medicamentos e na prática na instituição, no caso das posologias estimadas para o manejo da RAM. O valor unitário foi aquele obtido conforme já explicitado no item 5.3.3 deste trabalho. O tempo de análise considerado na elaboração destes cenários foi o tempo médio de tratamento extraído dos relatórios de incorporação emitidos pela CONITEC. Para o medicamento erlotinibe, foi considerado o tempo de análise de 291 dias, enquanto para o medicamento gefitinibe foi considerado tempo de análise de 210 dias. Essa informação foi obtida através do Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS) para os dois medicamentos, onde utilizou-se este prazo para avaliar os gastos existentes para custear a terapia do CPCNP avançado/metastático EGFR MuT+ em 1ª linha com erlotinibe e gefitinibe, inclusive seus manejos adversos (BRASIL, 2013a; BRASIL 2013b). Utilizou-se este relatório visto que este é o documento que subsidia à incorporação de medicamentos no SUS.

O valor total para cada medicamento utilizado foi obtido pela multiplicação entre o tempo de análise e o valor unitário.

Foi considerado o total de trinta pacientes para a construção dos cenários, dado que a previsão de tratamentos simultâneos a serem disponibilizados para o tratamento de CPNPC no INCA é de trinta ao ano. Foram somados todos os cenários para cada tecnologia, erlotinibe e gefitinibe, de onde depreendeu-se a terapia mais vantajosa, sob a perspectiva econômica, considerando-se apenas o manejo da RAM mais frequente, de acordo com a literatura. Importante esclarecer que em todos os cenários foram avaliados apenas os custos diretos com os medicamentos, sendo desconsiderados outros custos diretos ou indiretos que pudessem estar envolvidos neste manejo.

5.1.2 Apresentação dos cenários de cálculo elaborados

O cenário de cálculo 1, apresentado na Tabela 4, descreve o custo do tratamento de pacientes em uso de erlotinibe que não apresentam reação adversa ao medicamento. Após o levantamento dos dados, o custo neste cenário totalizou R\$ 326.362,32, sendo considerados 6 pacientes com tempo de tratamento de 291 dias. O número de pacientes foi estabelecido com base na diferença da maior

incidência de *rash* encontrada na literatura para o erlotinibe ($100\% - 79\% = 21\%$), desta forma totalizando os 6 pacientes inseridos no cenário (21% de 30 pacientes a serem considerados com base no total de tratamentos disponibilizados).

O cenário 2, conforme consta na Tabela 5, considerou o custo do tratamento dos pacientes em uso de erlotinibe que apresentam o *rash* em estágio inicial e evoluem gradativamente até o nível de maior severidade. Como não foram encontrados estudos que apontassem a incidência dos graus 1 e 2 ou a continuidade ou não do tratamento, assumiu-se neste cálculo a evolução gradativa da severidade, entendendo ser esta a perspectiva de tratamento mais prolongado para o manejo. O número de pacientes considerado neste cenário considerou a maior taxa de incidência dos estudos, de 79%, subtraindo-se os 10% relativos aos pacientes que já manifestam *rash* diretamente nos graus 3 e 4. Foram então 69% dos 30 pacientes, sendo 21 pessoas consideradas neste cenário. O custo total foi calculado em R\$ 1.109.057,46 e tal valor apresenta-se muito superior ao total do cenário 1 pelo fato de envolver um maior número de pacientes. Neste cenário foi possível também observar que os custos associados ao manejo sequencial dos diferentes graus da RAM (R\$ 661,64) não se mostraram significativos perante o total gasto com o próprio erlotinibe. Mesmo a suspensão por 14 dias do uso do erlotinibe, de acordo com guia adaptado, promoveu uma redução de R\$ 2.243,04, sem mudança significativa no custo total deste cenário.

O cenário 3, apresentado na Tabela 6, corresponde ao cenário para o cálculo do custo do tratamento de pacientes em uso do erlotinibe que apresentam diretamente o *rash* nos graus 3 e 4. Neste cenário foram alocados 10% dos pacientes, representados neste estudo pelo total de 3 pacientes (10% dos 30 pacientes), totalizando um custo de R\$ 157.155,12. Este valor mostra-se bastante inferior quando comparado aos demais devido ao fato de ter sido alocado um número menor de pacientes. O custo do manejo das reações adversas também é menor quando comparado ao cenário 2, visto que neste último, o tempo do manejo é menor.

O cenário 1, mostrado na Tabela 7, retrata o custo do tratamento de pacientes em uso de gefitinibe que não apresentam reação adversa ao medicamento. Após o levantamento dos dados, o custo neste cenário totalizou R\$ 188.118,00, sendo considerados 10 pacientes com tempo de tratamento de 210 dias. O número de pacientes foi estabelecido com base na diferença da maior incidência de *rash*

encontrada na literatura para o erlotinibe ($100\% - 66\% = 34\%$), desta forma totalizando os 10 pacientes inseridos no cenário (34% de 30 pacientes a serem considerados com base no total de tratamentos disponibilizados).

O cenário 2 apresentado na Tabela 8, considerou o custo do tratamento apresentando RAM evoluindo dos graus 1, 2 até o 3/4 em sequência ou a não melhora do tratamento com o uso da gefitinibe, de acordo com o fluxograma estabelecido pelo artigo escolhido para o manejo da RAM, entendendo ser este a perspectiva de tratamento mais prolongado para o manejo. O número de pacientes considerado neste cenário considerou a maior taxa de incidência dos estudos, de 66%, subtraindo-se os 4% relativos aos pacientes que já manifestam *rash* diretamente nos graus 3 e 4. Foram então alocados neste cenário 62% dos 30 pacientes (19 pacientes). O custo total foi calculado em R\$ 346.167,08 e tal valor apresenta-se muito superior ao total do cenário 1 para o gefitinibe, pelo fato de envolver um maior número de pacientes. Neste cenário foi possível também observar que os custos associados ao manejo sequencial dos diferentes graus da RAM (R\$ 661,64) não se mostraram significativos perante o total gasto com o próprio gefitinibe.

Quando comparado ao cenário 2 do erlotinibe, observa-se que o manejo da reação adversa, sendo o mesmo para os dois medicamentos, apresenta os mesmos custos associados (R\$ 661,64). Destaca-se então, que a variável de maior preponderância neste cenário é o preço do medicamento. Por estes cálculos, foi possível constatar que a diferença de custo entre os dois cenários é diretamente influenciada pelo valor dos inibidores de tirosina quinase. Neste caso, quando correlacionado ao seu tempo de uso, gerou uma diferença de R\$762.890,38 (diferença entre os cenários 2 das duas tecnologias, sendo mais favorável ao medicamento gefitinibe).

Por fim, o cenário 3 apresentado na Tabela 9, corresponde ao cenário para o cálculo do custo do tratamento de pacientes em uso do gefitinibe que apresentam diretamente o *rash* nos graus 3 e 4. Neste cenário foram alocados 4% dos pacientes, representados neste estudo pelo total de 1 paciente (4% dos 30 pacientes), totalizando um custo de R\$ 17.792,04. Este valor se mostra bastante inferior quando comparado aos demais devido ao fato de ter sido alocado um número muito menor de pacientes, e dada a baixa incidência da RAM muito severa para este medicamento. O custo do manejo das reações adversas também é inferior

quando comparado ao cenário 2 para gefitinibe, visto que no primeiro caso, o tempo de manejo é menor.

Tabela 4 - Cenário de cálculo (1) do custo do tratamento de pacientes em uso de erlotinibe sem manifestação de RAM

Medicamento	Posologia diária (Unidades)	Valor Unitário (R\$)	Tempo de Análise ^a (dias)	Valor Total (R\$)	% Pac	Total Pacientes ^b	Custo 1 (R\$)
Erlotinibe 150 mg	1 CP	186,92	291	54.393,72	21	6	326.362,32
Total				54.393,72			

Tabela 5- Cenário de cálculo (2) do custo do tratamento de pacientes em uso de erlotinibe apresentando RAM grau 1, 2 e 3/4 em sequência

Medicamento	Posologia diária (Unidades)	Valor Unitário (R\$)	Tempo de Análise ^a (dias)	Valor Total (R\$)	% Pac	Total Pacientes ^b	Custo 2 (R\$)
Tratamento de pacientes em uso de erlotinibe com manifestação de RAM Grau 1							
Erlotinibe 150 mg	1 CP	186,92	279 ^c	52.150,68			
Hidrocortisona 1% creme (30 g)	0,5 TB	28,00	14	196,00			
Tratamento de pacientes em uso de erlotinibe com manifestação de RAM Grau 2 em sequência							
Doxiciclina 100 mg	2 CP	1,26	14	35,28			
Hidrocortisona 1% creme (30 g)	0,5 TB	28,00	14	196,00			
					69	21	1.109.057,46
Tratamento de pacientes em uso de erlotinibe com manifestação de RAM Grau 3/4 em sequência							
Doxiciclina 100 mg	2 CP	1,26	14	35,28			
Hidrocortisona 1% creme (30 g)	0,5 TB	28,00	14	196,00			
Prednisona 20mg	2 CP ^d	0,11	14	3,08			
Total Final Cenário de Custo (2)				52.812,26			

^aTempo médio de tratamento (CONITEC, 2013)

^bCom base na estimativa de vagas dada pelo INCA

^cDescontados os 14 dias de interrupção referentes às RAM graus 3 e 4, levando em consideração apenas 1 episódio de *rash* (LACOUTURE; COTLIAR; MITCHELL, 2007)

^dCalculado com base na posologia de 0,5 mg / kg por dia, sendo adotado 40mg/dia por arredondamento (LACOUTURE; COTLIAR; MITCHELL, 2007)

Tabela 6 - Cenário de cálculo (3) do custo do tratamento dos pacientes em uso de erlotinibe apresentando RAM graus 3/4

Medicamento	Posologia (dia)	Valor Unitário (R\$)	Tempo de Análise ^a (dias)	Valor Total (R\$)	% Pac	Total Pacientes ^b	Custo 4 (R\$)
Erlotinibe 150 mg	1 CP	186,92	279 ^c	52.150,68			
Doxiciclina 100 mg	2 CP	1,26	14	35,28	10	3	157.155,12
Hidrocortisona 1% creme (30 g)	0,5 TB	28,00	14	196,00			
Prednisona 20mg	2 CP ^d	0,11	14	3,08			
Total				52.385,04			

Tabela 7 - Cenário de cálculo (1) do custo do tratamento de pacientes em uso de gefitinibe sem manifestação de RAM

Medicamento	Posologia diária (Unidades)	Valor Unitário (R\$)	Tempo de Análise ^a (dias)	Valor Total (R\$)	% Pac	Total Pacientes ^b	Custo 4 (R\$)
Gefitinibe 250 mg	1 CP	89,58	210	18.811,80	34	10	188.118,00
Total				18.811,80			

^aTempo médio de tratamento (CONITEC, 2013)

^bCom base na estimativa de vagas dada pelo INCA

Tabela 8 - Cenário de cálculo (2) do custo do tratamento de pacientes em uso de gefitinibe apresentando RAM grau 1, 2 e 3/4 em sequência

Medicamento	Posologia (dia)	Valor Unitário (R\$)	Tempo de Análise ^a (dias)	Valor Total (R\$)	% Pac	Total Pacientes ^b	Custo 5 (R\$)
Tratamento de pacientes em uso de erlotinibe com manifestação de RAM Grau 1							
Gefitinibe 250 mg	1 CP	89,58	196 ^c	17.557,68			
Hidrocortisona 1% creme (30 g)	0,5 TB	28,00	14	196,00			
Tratamento de pacientes em uso de erlotinibe com manifestação de RAM Grau 2 em							
Doxiciclina 100 mg	2 CP	1,26	14	35,28			
Hidrocortisona 1% creme (30 g)	0,5 TB	28,00	14	196,00	62	19	346.167,08
Tratamento de pacientes em uso de erlotinibe com manifestação de RAM G							
Doxiciclina 100 mg	2 CP	1,26	14	35,28			
Hidrocortisona 1% creme (30 g)	0,5 TB	28,00	14	196,00			
Prednisona 20mg	2 CP ^d	0,11	14	3,08			
Total Final Cenário de Custo (2)				18.219,32			

Tabela 9: Cenário de cálculo (3) do custo do tratamento de pacientes em uso de gefitinibe com manifestação de RAM Grau 3/4

Medicamento	Posologia (dia)	Valor Unitário (R\$)	Tempo de Análise ^a (dias)	Valor Total (R\$)	% Pac	Total Pacientes ^b	Custo 6 (R\$)
Gefitinibe 250 mg	1 CP	89,58	196 ^c	17.557,68			
Doxiciclina 100 mg	2 CP	1,26	14	35,28			
Hidrocortisona 1% creme (30 g)	0,5 TB	28,00	14	196,00	4	1	17.792,04
Prednisona 20mg	2 CP ^d	0,11	14	3,08			
Total				17.792,04			

^aTempo médio de tratamento (CONITEC, 2013)

^bCom base na estimativa de vagas dada pelo INCA

^cDescontados os 14 dias de interrupção referentes às RAM graus 3 e 4, levando em consideração apenas 1 episódio de *rash* (LACOUTURE; COTLIAR; MITCHELL, 2007)

^dCalculado com base na posologia de 0,35 a 0,5 mg / kg por dia, sendo adotado 40mg/dia por arredondamento (LACOUTURE; COTLIAR; MITCHELL, 2007)

Durante a elaboração destes cenários foi constatada a ausência de protocolos clínicos institucionais para a padronização do manejo da RAM. Neste ponto é importante destacar que o desconhecimento de como os manejos são realizados dentro do INCA pode vir a comprometer a identificação das reais necessidades de insumos para adequada assistência aos pacientes. Foi apenas através de conversa informal ao profissional da Seção de Dermatologia que se teve acesso às informações de uso de medicamentos não padronizados na instituição.

Corroborando para tal desalinhamento de informações o fato da CFT encontrar-se inoperante há cerca de dois anos, o que também dificulta a discussão e atualização das necessidades de medicamentos pelos setores assistenciais do INCA. A CFT é apontada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma das doze intervenções fundamentais para a promoção do uso racional de medicamentos (LIMA-DELLAMORA; CAETANO; OSORIO-DE-CASTRO, 2012). Portanto, a atualização constante da lista de medicamentos padronizados pela CFT é fundamental para garantia do acesso integral ao tratamento farmacológico.

5.2 - INDICAÇÃO DA TECNOLOGIA TERAPÊUTICA DE MENOR CUSTO PARA A INSTITUIÇÃO

Devido ao grande número de tecnologias farmacêuticas introduzidas no mercado brasileiro, o gestor em uma instituição de saúde deve dispor de uma gama de informações que possibilitem a adequada comparação das alternativas terapêuticas existentes para a melhor aplicação dos recursos disponíveis. Especificamente com relação às instituições de saúde sob gestão pública, os recursos escassos e as dificuldades de gestão exacerbam os obstáculos para organização e sistematização das informações e precipita a tomada de decisão sem critérios claros e definidos (NOVAES; ELIAS, 2013).

A ATS propõe a realização da avaliação de tecnologias em saúde de forma sistemática, com base em evidências científicas, considerando a perspectiva de diferentes atores sobre os aspectos decorrentes da incorporação de tecnologias. Assim as decisões, fundamentadas por estudos prévios, explicitam melhor os critérios de escolha (BRASIL, 2009a).

Diversos estudos farmacoeconômicos vêm sendo publicados para avaliar o real benefício econômico de cada medicamento. Modelos econômicos são elaborados para encontrar um valor real para o custo de um tratamento por determinado período de tempo (KOTZE et al., 2009). Entretanto, a eleição do método para o estudo econômico depende, sobretudo, do objetivo da avaliação e da disponibilidade de dados e de recursos tanto financeiros quanto humanos ou estruturais, entre outros (BRASIL, 2009a).

A decisão para seleção e padronização dos medicamentos erlotinibe e gefitinibe no INCA, considerados de alto custo, para tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células localmente avançado ou metastático, foi realizada sem estudos econômicos que pudessem apontar a alternativa terapêutica mais vantajosa para a Instituição, refletindo uma dificuldade encontrada em outros países. O *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) - agência governamental responsável por emitir diretrizes clínicas para provedores de serviços de saúde na Inglaterra e Reino Unido disseminando resultados de ATS – não apresentou estudos comparando estas duas alternativas (THE NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2015)

Neste sentido, este estudo pretendeu sistematizar informações acerca dos custos parciais dos medicamentos erlotinibe e gefitinibe em uma determinada situação clínica. O custo final de cada medicamento englobando todos os cenários elaborados encontra-se relacionado na Tabela 10. Pelos cálculos realizados pôde-se depreender que o tratamento com erlotinibe é quase três vezes mais custoso quando comparado ao gefitinibe. A diferença de custo entre os dois tratamentos, considerando-se o uso das tecnologias e seu manejo de RAM, sob a perspectiva do INCA, ultrapassa um milhão de reais (R\$ 1.040.497,78) para 30 tratamentos simultâneos. Tal fato é justificado pelo manejo das reações adversas ser considerado o mesmo para ambos os medicamentos e as incidências da RAM serem consideradas similares.

Tabela 10 : Custo final (em Reais) para 30 pacientes no INCA^a

	Erlotinibe	Gefitinibe
Cenário 1	326.362,32	188.118,00
Cenário 2	1.109.057,46	346.167,08
Cenário 3	157.155,12	17.792,04
Total	1.592.574,90	552.077,12

^a Considerado o tempo de análise utilizado neste estudo e a estimativa de vagas dada pela instituição

Em diversas situações, a equipe clínica concentra-se nos tratamentos disponíveis no mercado e em seus custos isolados. Entretanto, o custo do manejo das reações, bem como custos indiretos, muitas vezes, não são considerados. (KOTZE et al., 2009)

Outra constatação importante deste estudo foi a inexistência de tratamento profilático para o *rash* acneiforme aos pacientes em uso de erlotinibe ou gefitinibe no INCA. Entretanto, considerando-se a alta incidência desta RAM, conforme indicado pela literatura, e por ser uma reação esperada, seria fundamental o tratamento profilático para adesão ao tratamento e, assim, evitar reações mais graves aos pacientes. Além disso, uma abordagem multidisciplinar, com seguimento frequente, ao menos a cada 2 ou 4 semanas após início do tratamento, permitiria a identificação precoce dessas RAM cutâneas, o que poderia propiciar um tratamento otimizado. Com isso, a probabilidade de interrupção dos inibidores de tirosina quinase seria a menor possível (LACOUTURE; COTLIAR; MITCHELL, 2007).

No que diz respeito ao custo do manejo da reação adversa *rash* acneiforme, inferiu-se que este é muito pequeno quando comparado ao valor tanto do erlotinibe quanto do gefitinibe, variando de custo zero (sem reação adversa) até R\$ 661,64. Este valor é referente ao custo máximo do manejo das RAM, envolvendo assim, a hidrocortisona, prednisona e a doxiciclina. Portanto, este estudo permitiu identificar que a variável relativa ao preço destes inibidores de tirosina quinase é determinante para os custos do tratamento quando comparados ao manejo de suas reações

adversas mais frequentes. Tais achados acenam para um menor custo da terapia com gefitinibe.

Como uma das limitações do presente estudo é importante citar a escolha de apenas uma reação adversa para os cálculos. Devido ao curto período de tempo para a realização do trabalho, foi assumido apenas a reação adversa mais incidente.

Outra limitação refere-se ao fato de não ter sido possível a inclusão de outras variáveis nos cenários construídos. O curto período de tempo para análise não permitiu a inclusão, por exemplo, dos custos diretos relacionados ao salário dos profissionais envolvidos e aos materiais hospitalares utilizados, tais como curativos ou outros insumos na possibilidade de internação, sendo necessário maior aprofundamento e detalhamento de outros elementos para a elaboração de estudos econômicos de maior complexidade, com objetivo de mensurar os custos globais no uso das tecnologias que foram objeto deste estudo.

É importante ressaltar que o tipo de análise econômica do presente estudo é parcial e não imputa a taxa de resposta dos pacientes aos medicamentos, sendo necessários estudos farmacoeconômicos completos para corroborar a escolha, considerando-se também os resultados clínicos. Porém a utilização destes cenários mostrou-se útil no direcionamento das análises, fornecendo uma visão abrangente de aspectos relevantes para condução de estudos futuros parciais ou, até mesmo, completos como custo-efetividade e custo-utilidade.

6 - CONCLUSÃO

A análise econômica parcial de custos, realizada no presente estudo, foi baseada na construção de três cenários de cálculo desenhados conforme a literatura e com foco no manejo do *rash* cutâneo, resultante do uso do erlotinibe e gefitinibe para tratamento de CPNPC com mutação de EGFR no INCA. Estes três diferentes panoramas construídos para o manejo de RAM consideraram que: (a) no Cenário 1, o paciente não apresentou reação adversa; (b) no Cenário 2, o paciente manifestou evolução da reação de grau 1 aos graus 3 ou 4, e (c) no Cenário 3, o paciente apresentou reação adversa apenas de graus 3 ou 4.

Após os cálculos, constatou-se que o Cenário 2 mostrou-se o mais custoso para ambos medicamentos devido a maior incidência nesta faixa e, por conseguinte, ao maior número de pacientes alocados. Ao final, foi possível constatar que o custo relacionado a 30 pacientes ao ano com gefitinibe 250 mg comprimido totalizou R\$ 552.077,12 que, comparativamente aos custos com uso do erlotinibe 150mg comprimido, representou cerca de 35% dos custos deste último, destacando o gefitinibe como a tecnologia mais vantajosa sob a perspectiva econômica do INCA. Este resultado poderá vir a subsidiar futuras decisões da CFT/INCA quanto à definição de qual destes ITK permanecer para uso regular.

Outra importante conclusão foi a constatação de que o valor do manejo da RAM foi muito inferior quando comparado ao custo de compra destes antineoplásicos. A análise do presente estudo apontou o preço de compra dos inibidores de tirosina quinase pelo INCA como a variável mais relevante para os valores finais apresentados para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas em estadio IV quando calculados na perspectiva do Instituto.

Este estudo também possibilitou a observação de que a ausência de protocolos institucionalizados para o manejo de situações clínicas relevantes associadas ao uso de antineoplásicos pode ser considerada uma barreira para a devida disseminação de informações e de condutas, incorrendo,

inclusive, no uso de medicamentos não padronizados na instituição, cujas demandas ainda são desconhecidas pela CFT/INCA.

A ausência de estudos semelhantes na literatura prejudica a comparação quanto os resultados analisados, além de serem necessárias outras variáveis para corroborar a diferença entre eles. Entretanto, os cenários elaborados neste estudo poderão servir de base para análises econômicas futuras que desejem aprofundar a questão utilizando estes dois medicamentos como objeto. Neste sentido, o estudo mostrou-se de grande relevância mesmo em um contexto de avaliação parcial, demonstrando a factibilidade de estudos econômicos de menor complexidade na rotina assistencial, corrobora a importância destes achados no auxílio à tomada de decisão de gestores locais para uso mais eficiente dos recursos financeiros existentes em suas instituições.

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARGENTA, C. *Análise de custo-minimização do uso de heparina não fracionada e enoxaparina em uma coorte de pacientes em tratamento de tromboembolismo venoso*. [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas; 2007.

BONASSA, E.M.A; GATO, M.I.R. *Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos*. São Paulo: Atheneu, 2012.

BRANDÃO, C. M. R. ; MACHADO, G. P. M. ; ACURCIO, Francisco de Assis. Análise farmacoeconômica das estratégias de tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa: uma revisão sistemática. *Rev. Bras. Reumatol.* São Paulo, v. 52, n. 6, p. 924-937, dez. 2012. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042012000600010&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 23 dez. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 2.510, Gabinete do Ministro, de 19 de dezembro de 2005. *Institui a Comissão para Elaboração da Política de Gestão Tecnológica no âmbito do Sistema Único de Saúde – CPGT*. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Avaliação Econômica em Saúde. Desafios para gestão no Sistema Único de Saúde*. Brasília: Série A, Normas e Manuais Técnicos; 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde . *Avaliação de tecnologias em saúde: ferramentas para a gestão do SUS*. Brasília: MS; 2009a.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde*. Brasília: Série A, Normas e Manuais Técnicos; 2009b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. *Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS nº 62: Gefitinibe para câncer de células não pequenas em primeira linha*. Brasília, 2013a. Disponível em:

<<http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Gefitinibe-final.pdf>>. Acesso em: 5 fev. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. *Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS nº 63: Erlotinibe para câncer de pulmão de células não pequenas*. Brasília, 2013b. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Erlotinibe-final.pdf>>. Acesso em: 5 fev. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia*. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/diretrizes-diagnostics-e-terapeuticas-em-oncologia>>. Acesso em: 22 ago. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Tabela CMED 2015*. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/fb8a28004a0a7283b789bfb505253ad/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2015-08-21.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em: 22 dez. 2015.

CAETANO, R. Avaliação de Tecnologias em Saúde: contribuições para a assistência farmacêutica. In: OSORIO-DE-CASTRO, G.G.S et. al (Org). *Assistência Farmacêutica: gestão e prática para profissionais de saúde*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, p. 221-238, 2014.

CAETANO, R. et al. Análise dos custos do procedimento PET-TC com 18F-FDG na perspectiva do SUS provedor: estudo em uma unidade pública de saúde do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.30, n.2, p.379-392, fev, 2014.

CAPPUZZO, F. et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *The lancet oncology*, v. 11, n. 6, p. 521-529, 2010.

CIULEANU, T. et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *The lancet oncology*, v. 13, n. 3, p. 300-308, 2012.

COHEN, M.H., et al. FDA drug approval summary: erlotinib (Tarceva®) tablets. *The oncologist*, v. 10, n.7, p. 461-466, 2005.

COSTA, R. S. da. *O papel das avaliações de tecnologia em saúde na rede de pesquisa e assistência oncológica no Brasil*. [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro. Instituto de Estudos em Saúde Coletiva; 2014.

DELBALDO, C., et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA ONCOL* v.4, n 292, p. 470-484, 2004.

DOUILLARD, J. et al. 680 Efficacy, safety and tolerability results from a phase IV, open-label, single arm study of 1st line gefitinibe in Caucasian patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*, n. 80, p. S31, 2013.

DRUMMOND, M.F; O'BRIEN, B.J; STODDART, G.L; TORRANCE, G.W. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. New York: Oxford University Press; 1997.

EBI, N. et al. Safety and efficacy of gefitinib monotherapy for patients (pts) \geq 80 years (yrs) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A phase II subset analysis. In: *ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2009.

EICHLER, H.G; KONG, S.X; GERTH, W.C; MAVROS, P; JÖNSSON, B. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are costeffectiveness thresholds expected to emerge? *Value in health*. v.7, p. 518-528, 2004.

GEIB, G. *Avaliação da custo-efetividade do tratamento do adenocarcinoma de pulmão avançado direcionado pela avaliação molecular o EGFR*. 2012. [Dissertação Mestrado]- Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre: UFRGS, 2012.

GERDES, S; MROWIETZ, U. Follicular *rash* during therapy with erlotinib (Tarceva®). *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, v. 4, n. 10, p. 855-857, 2006.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE CANCER COLLABORATION. THE GLOBAL BURDEN OF CANCER 2013. *JAMA ONCOL.*, v 1, n. 4, p. 505–527, 2015.

GRIDELLI, C. et al. Clinical significance and treatment of skin *rash* from erlotinib in non-small cell lung cancer patients: results of an Experts Panel Meeting. *Critical reviews in oncology/hematology*, v. 66, n. 2, p. 155-162, 2008.

HIRSCH, F. R., et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol*, v. 21, n. 20, p. 3798-3807, 2003.

HIRSH, V. Managing treatment-related adverse events associated with egfr tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. *Current oncology Toronto, Ont.*, v. 18, n. 3, p. 126–138, 2011.

HOTTA K. et al. Safety and efficacy of gefitinib treatment in elderly patients with non-small-cell lung cancer: Okayama Lung Cancer Study Group experience. *Acta Oncol* v. 44, n.7, p.717-722, 2005.

HYNES, N. E.; LANE, H. A. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer*, v. 5, n.5, p.341-354, 2005.

INSTITUTO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE.IATS. Brasília, 2015. Disponível em: <<http://www.iats.com.br/?p=ats> > Acesso em: 02 abr. 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. INCA. Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/empenhos/consulta_item.asp > Acesso em: 08 ago. 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. *Estimativas de câncer no Brasil, 2016*. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/dados-apresentados.pdf>> Acesso em: 20 dez 2015.

KATZ, A. et al. *ONCOLOGIA CLÍNICA – TERAPIA BASEADA EM EVIDÊNCIAS*. 2. ED. SÃO PAULO EDITORA: SÍRIO LIBANÊS, 2014.

KIM, E. et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *The Lancet*, v. 372, n. 9652, p. 1809-1818, 2008.

KOTZE, P. G. et al. Análise de Custo-Minimização entre o Infliximabe (IFX) e o Adalimumabe (ADA) no Tratamento da Doença de Crohn (DC). *Revista Brasileira de Coloproctologia*, v. 29, n. 2, p. 158–168, 2009.

KÜHR, T.; WÖLL, E.; THALER, J. *CHEMOTHERAPY PROTOCOLS 2013 – CURRENT PROTOCOLS AND “TARGETED THERAPIES”*. 14. ed. Áustria, 2013.

LACOUTURE, M.E.; COTLIAR, J.; MITCHELL, E.P. Clinical management of egfr dermatologic toxicities: U.S. perspective. *Oncology*, v. 5, n. 21, p17–21, 2007

LACOUTURE, M.E. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Supportive Care in Cancer*, v. 19, n. 8, p. 1079-1095, 2011.

LIMA, E.C. et al. Incorporação e gasto com medicamentos de relevância financeira em hospital universitário de alta complexidade. *Cad Saúde Coletiva*, v. 18, p.551-9, 2010.

MAEMONDO, M., et al. Gefitinib or chemotherapy for non–small-cell lung cancer with mutated EGFR. *New England Journal of Medicine*, v. 362, n. 25, p. 2380-2388, 2010.

MELOSKY, B. et al. Management of egfr tki–induced dermatologic adverse events. *Current Oncology*, v. 22, n. 2, p. 123-132, jan. 2015. ISSN 1718-7729. Available at: <<http://www.current-oncology.com/index.php/oncology/article/view/2430>>. Acesso em: 10 Set. 2015. doi:10.3747/co.22.2430.

MELOSKY, B. et al. Management of skin *rash* during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. *Current Oncology*, v. 16, n. 1, p. 16, 2009.

ML20650 (EURTAC) Phase III, multicenter, open-label, randomized study of erlotinib (Tarceva®) treatment versus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell carcinoma of the lung who present mutations in the tyrosine kinase (TK) domain of epidermal growth factor receptor (EGFR) , Report Number 1041609, May, 2011.

MOK, T. et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine*, v. 361, n. 10, p. 947-957, 2009.

NACIONAL CANCER INSTITUTE. *Non-Small Cell Lung Cancer Treatment –Health Professional Version*. Disponível em: <<http://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq>>. Acesso em: 13 mar. 2015.

NITA, M.E. et al. *Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão*. Porto Alegre: Artmed, 2010.

NON-SMALL CELL LUNG CANCER COLLABORATIVE GROUP. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ*, v. 311, n.7010, p. 899-909, Out 1995.

NOVAES, H.; ELIAS, F. Uso da avaliação de tecnologias em saúde em processos de análise para incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde no Ministério da Saúde. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.29, p. 7–16, 2013.

OHE, Y.; OHASHI, Y.; KUBOTA, K. et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*, n. 18, p 317-323, 2007.

OSORIO-DE-CASTRO, G.G.S et. al (org). *Assistência Farmacêutica: gestão e prática para profissionais de saúde*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. Geneva, 2012. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx>. Acesso em 16 maio 2015.

PANERAI, R. B.; PENA-MOHR, J. P. *Health technology assessment: methodologies for developing countries*. Washington D.C.: PAHO, 1989.

PASHOS, C. L.; KLEIN, E. G.; WANKE, L. A. *ISPOR Lexicon*. Princeton: International for Pharmacoeconomic and Outcomes Research, 1998.

PAO, W; GIRARD, N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* v. 2, n. 12, p.175-80, 2011.

REDE BRASILEIRA DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE. REBRATS. Brasília, 2015. Disponível em: < <http://rebrats.saude.gov.br/>> Acesso em : 18 jul 2015.

REYES-HABITO, C.M.; ROH, E. K. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part II. Targeted therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 71, n. 2, p. 217. e1-217. e11, 2014.

SACRISTÁN DEL CASTILHO, J.A. Farmacoeconomia y evaluación económica de medicamentos: introducción, p. 19-29. In: JA SACRISTÁN DEL CASTILHO & XB LLACH. *Farmacoeconomia: evaluación económica de medicamentos*. Editora. Médica, Madrid, 1995.

SAIF, M.W. et al. Erlotinib-induced skin *rash*. Pathogenesis, clinical significance and management in pancreatic cancer patients. *Jop*, v. 9, n. 3, p. 267-274, 2008.

SALOMON, D. S. et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol*, v 19, n.3, p 183-232, 1995.

SANCHO, L. G.; DAIN, S. Avaliação em Saúde e Avaliação Econômica em Saúde: introdução ao debate sobre seus pontos de interseção Health Assessment and Economic Assessment in Health: introduction to the debate on the points of intersection. 2012.

SANTIAGO, F.; GONÇALO, M.; REIS, J.P. ; FIGUEIREDO, A. Reações cutâneas adversas aos inibidores do receptor do factor de crescimento epidérmico – estudo de 14 doentes. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v.86, n. 3, p. 483–490, 2011.

SANTOS, V. *As análises econômicas na incorporação de tecnologias em saúde: reflexões sobre a experiência brasileira*. [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro : Escola Nacional de Saúde Pública. Fundação Oswaldo Cruz; 2010.

SCAGLIOTTI, G. V.; F. DE MARINIS, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer *J Clin Oncol*, v. 20, n 21, p. 4285-4291, 2002.

SEGAERT, S.; VAN CUTSEM, E. Clinical management of EGFR dermatologic toxicities: the European perspective. *Oncology* (Williston Park, NY), v. 21, n. 11 Sup 5, p. 22-26, 2007.

SHEPHERD, F. A. et al. A randomized placebo-controlled study of erlotinib (OSI-774, Tarceva) versus placebo in patients with incurable non-small cell lung cancer who have failed standard therapy for advanced or metastatic disease. In: *Proc Am Soc Clin Oncol*. p. 622S, 2004.

SHEPHERD, F.A. et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 353, n. 2, p. 123-132, 2005.

SOON, Y.Y.; STOCKLER, M.R.; ASKIE, L.M, BOYER, M.J. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*, v. 27, p. 3277-83, 2009.

SPIRO, S. G.; SILVESTRI, G.A. One hundred years of lung cancer." *Am J Respir Crit Care Med*, v.172, n.5, p 523-529, 2005.

SILVESTRI, Gerard A.; ALBERG, Anthony J.; RAVENEL, James. The changing epidemiology of lung cancer with a focus on screening. *BMJ: British Medical Journal*, n.7718, v.339, p. 451-454, 2009.

THE NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. NICE. Londres, 2015. Disponível em : <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta227> >. Acesso em: 14 out. 2015.

TSUBOI, M. et al. Gefitinib in the adjuvant setting: safety results from a phase III study in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *Anti cancer drugs*, v. 16, n. 10, p. 1123-1128, 2005.

VIANNA, C.M.M.; CAETANO, R.. Avaliações econômicas como um instrumento no processo de incorporação tecnológica em saúde. *Cad. Saúde Colet., Rio de Janeiro*, v. 13, n. 3, p. 747-766, 2005.

WAKELING, A.E. et al. ZD1839 (Iressa) an orally active inhibitor of epidermal growth factor signaling with potential for cancer therapy. *Cancer research*, v. 62, n. 20, p. 5749-5754, 2002.

WEI, Z., et al. Evaluation of efficacy and safety of gefitinib as monotherapy in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer and very poor performance status. *BMC Research Notes*, v. 1, n. 1, p. 102, 2008.

ZAMBONI, M.; DE CARVALHO, W.R. (Ed.). *Câncer de pulmão*. Atheneu, 2005.

ZHANG, L. et al. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): a multicentre, double-blind randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, v. 13, n. 5, p. 466-475, 2012.

APÊNDICE A: Roteiro de entrevista para profissional MÉDICO no manejo de RAM

Pesquisador: _____

Data: __/__/__

Identificação¹: _____

Matrícula: _____ Setor: _____

MEDICAMENTO: Erlotinibe Gefitinibe

RAM 1 : _____

1) Existe algum protocolo para o manejo desta RAM?

 SIM NÃO

2) Se SIM, descrever:

3) Você saberia informar com que frequência é identificada esta RAM? É se ela é a mais incidente?

RAM 2: _____

1) Existe algum protocolo para o manejo desta RAM?

() SIM () NÃO

2) Se SIM, descrever:

3) Você saberia informar com que frequência é identificada esta RAM? É se ela é a mais incidente?

¹ É garantida a anonimização dos dados através do uso de formulários específicos, onde a identificação será através de um código, de acordo com a ordem de entrevista. Sob nenhuma circunstância constará informações tais como nome, CPF, registro, endereço, etc. que permitam a identificação dos participantes de pesquisa.

APÊNDICE B: Roteiro de entrevista para profissional ENFERMEIRO no manejo de RAM

Pesquisador: _____

Data: __/__/__

Identificação¹: _____

Matrícula: _____ Setor: _____

MEDICAMENTO:

() Erlotinibe

() Gefitinibe

RAM: _____

1) Quais insumos são utilizados para o manejo desta RAM?

2) Poderia acompanhar o procedimento de manejo?

() SIM () NÃO

¹ É garantida a anonimização dos dados através do uso de formulários específicos, onde a identificação será através de um código, de acordo com a ordem de entrevista. Sob nenhuma circunstância constará informações tais como nome, CPF, registro, endereço, etc. que permitam a identificação dos participantes de pesquisa.

APÊNDICE D: TCLE – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Modelo para participante adulto)

Projeto de Pesquisa: Análise de custos parcial do erlotinibe e gefitinibe no tratamento de câncer de pulmão não pequenas células no Instituto Nacional de Câncer

Você está sendo convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa porque prestou ou presta serviço nesta instituição a pacientes diagnosticados com câncer de pulmão não pequenas células. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as conseqüências pela sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tem esse nome porque você só deve aceitar participar deste estudo depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe do estudo sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores esclarecimentos. Converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento por escrito, caso queira participar.

PROPÓSITO DO ESTUDO

1. Levantar dados sobre a incidência e o manejo das reações adversas (RAM) associadas a cada um dos medicamentos em análise e valorar os custos de cada

procedimento relacionado através de entrevista realizada pelo pesquisador ao profissional indicado.

2. Realizar uma análise farmacoeconômica através da comparação dos custos globais entre estes dois medicamentos, no que diz respeito à frequência das RAM e ao custo de seus manejos.

JUSTIFICATIVA

O INCA disponibiliza aos médicos duas alternativas farmacoterapêuticas de uso oral para o tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC). Frente ao aumento da incidência prevista para este câncer no país e o alto custo associado a estas terapias, torna-se importante identificar qual das duas alternativas apresenta o menor custo global para a instituição (preço do medicamento mais os custos para o manejo das possíveis reações adversas). Desta forma, através da comparação por análise de custo-minimização, pretende-se identificar o medicamento que terá o menor impacto no orçamento financeiro da instituição e assim, fazer melhor uso dos recursos financeiros disponíveis.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Como parte do estudo, a pesquisadora realizará entrevistas com os profissionais de saúde responsáveis pelo manejo destas RAM (médicos e enfermeiros da oncologia e da dermatologia do Hospital do Câncer I) através da aplicação de um instrumento de coleta semiestruturado, caracterizado como roteiro de entrevista. Pretende-se, desta forma, conhecer os procedimentos realizados e os insumos utilizados. Também será solicitado o acompanhamento do preparo e da utilização dos insumos relacionados aos manejos, os quais serão descritos através de observação direta em formulário específico. Não será acompanhada administração no paciente. Sua participação nesta etapa da pesquisa consistirá em responder aos questionários pertinentes à sua categoria profissional e permitir a observação dos procedimentos realizados nos manejos de reações adversas.

Os questionários ficarão sob sigilo e responsabilidade da pesquisadora principal. É garantida a anonimização dos dados através do uso de formulários específicos, onde a identificação será através de um código, de acordo com a ordem de entrevista. Sob nenhuma circunstância constará informações tais como nome, CPF, registro, endereço, etc. que permitam a identificação dos participantes de pesquisa.

Caso sinta-se constrangido com alguma pergunta, você tem o direito de não respondê-la, sem que isso lhe acarrete qualquer tipo de problema. Os resultados obtidos, através desta pesquisa, lhe serão encaminhados e integrarão meu trabalho de conclusão de curso da residência/especialização, podendo também ser publicados em artigos científicos.

DESCONFORTOS E RISCOS

Não estão previstos riscos físicos adicionais a você pela sua participação neste estudo. Cabe ressaltar que você não necessita responder a qualquer pergunta caso a mesma lhe cause desconforto. Enfatizamos que a sua recusa quanto a participação neste estudo não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição responsável.

BENEFÍCIOS

Como participante do estudo você contribuirá para o levantamento de dados que permitirão quantificar os custos globais de dois medicamentos disponíveis na instituição. Com base nestas informações, será realizada análise econômica para se decidir pela terapêutica de menor custo para instituição. Frente ao cenários de recursos financeiros escassos, este estudo objetiva identificar a terapia que proporciona o uso mais eficiente do orçamento financeiro disponível. Você não será remunerado por sua participação neste estudo, como também não terá quaisquer benefícios ou direitos financeiros sobre eventuais resultados decorrentes deste projeto de pesquisa.

CUSTOS

Se você concordar com o uso das informações fornecidas por você através do instrumento aplicado, você não terá quaisquer custos ou despesas (gastos) pela sua participação nesse projeto de pesquisa.

CONFIDENCIALIDADE

Se você optar por participar deste projeto de pesquisa, as informações sobre o seu serviço e seus dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Seus dados somente serão utilizados depois de anonimizados (ou seja, sem sua identificação). Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em segredo.

BASES DA PARTICIPAÇÃO

É importante que você saiba que a sua participação neste estudo é completamente voluntária e que você pode recusar-se a participar ou interromper sua participação a qualquer momento sem nenhum tipo de penalidade ou prejuízo. Caso você decida interromper sua participação no estudo, a pesquisadora principal deve ser comunicada e a sua participação no estudo será imediatamente interrompida.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS (a quem recorrer em caso de dúvida?)

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas. Você terá garantia de acesso, em qualquer etapa do estudo, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. Neste caso, por favor, ligue para as pesquisadoras Ana

Carolina Rodrigues Alves Vieira (21) 32071061 de 8:00 às 17:00hs. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA, que está formado por profissionais de diferentes áreas, que revisam os projetos de pesquisa que envolvem seres humanos, para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos as pessoas que se voluntariam à participar destes. Se tiver perguntas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode entrar em contato com o CEP do INCA na Rua do Resende N°128, Sala 203, de segunda a sexta de 9:00 a 17:00 hs, nos telefones (21) 3207-4550 ou 3207-4556, ou também pelo e-mail: cep@inca.gov.br.

Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com você e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito da solicitação de permissão para o uso das informações obtidas através das minhas práticas em serviço.

Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, assim como os benefícios e riscos potenciais da participação no mesmo e a garantia de esclarecimentos permanentes. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas.

Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo.

Entendo que meu nome não será publicado e toda tentativa será feita para assegurar o meu anonimato.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo a minha função.

Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar neste projeto.

____/____/____
Nome e Assinatura do profissional participante Data

____/____/____
Nome e Assinatura do Responsável Legal/Testemunha Imparcia Data
(quando pertinente)

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes deste projeto de pesquisa ao profissional indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo mesmo. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação deste estudo.

____/____/____
Nome e Assinatura do Responsável pela obtenção do Termo Data
