

Análise de custos do tratamento sistêmico do câncer colorretal sob a perspectiva de um hospital público

Cost analysis of systemic treatment for colorectal cancer from the perspective of a public hospital

Thiago Miguel Rosa da Silva¹, Inajara Rotta², Maryana Albino Clavero³, Juliane Carlotto⁴

¹Farmacêutico. Especialista em Atenção Hospitalar em Oncologia e Hematologia. Complexo do Hospital de Clínicas, Curitiba, Brasil.

²Farmacêutica. Doutora em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil.

³Farmacêutica. Especialista em Atenção Hospitalar em Oncologia e Hematologia. Complexo do Hospital de Clínicas, Curitiba, Brasil.

⁴Farmacêutica. Doutora em Bioquímica, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil.

Autor correspondente
thiago-mr@live.com

Como citar este artigo
Silva TMR, Rotta I, Clavero MA, Carlotto J. Análise de custos do tratamento sistêmico do câncer colorretal sob a perspectiva de um hospital público. JAFF[Internet];8(4).2023.

Recebido em 11/12/2022.

Aceito para publicação em 19/07/2023.

Resumo

Introdução: O câncer colorretal é o segundo câncer mais incidente na população brasileira e o terceiro com maior taxa de mortalidade. No SUS, a assistência oncológica é custeada via sistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade – APAC/Oncologia. **Objetivo:** Avaliar se o ressarcimento disponibilizado pelo SUS aos centros de tratamento em oncologia é suficiente para o custeio da terapia sistêmica do câncer colorretal. **Método:** Foram avaliados os custos diretos referentes aos antineoplásicos, medicamentos de suporte, soluções/materiais em geral e capela de fluxo laminar. Quatro cenários foram avaliados, considerando a incorporação de inovações na terapia antiemética e/ou de segurança na manipulação e administração. **Resultados:** Foram analisados 68 protocolos de tratamento nos contextos neoadjuvante, adjuvante e metastático. No contexto neoadjuvante e adjuvante de câncer de reto, a maioria apresentou APACs deficitárias em todos os cenários. No contexto adjuvante de câncer de cólon, a APAC foi deficitária apenas para o mFOLFOX6, no cenário 4. No contexto de terapia paliativa do câncer colorretal, foram avaliados 44 protocolos, sendo que 75% possuíram APACs deficitárias no cenário 1 e 81.8% no cenário 4. Considerando os protocolos contendo apenas quimioterapia citotóxica convencional, quando comparados nos cenários 1 a 3, 91.6% dos protocolos apresentaram APACs superavitárias. **Conclusão:** Sugere-se reavaliação dos valores de ressarcimento para o tratamento adjuvante e neoadjuvante dos cânceres de reto, enquanto no tratamento adjuvante do câncer de cólon e no tratamento paliativo baseado em terapia citotóxica convencional, as inovações na terapia de suporte e manipulação/administração são passíveis de implementação no SUS.

Palavras-chave: Antineoplásicos, Câncer colorretal, Custos e análise de custo, Farmacoeconomia.

Abstract

Introduction: Colorectal cancer is the second most common cancer in the Brazilian population and the third with the highest mortality rate. In the SUS, cancer care is funded through the Autorização de Procedimento de Alto Custo – APAC/Oncology. **Objective:** To assess whether the reimbursement made available by the SUS to oncology treatment centers is sufficient for the cost of systemic therapy for colorectal cancer. **Method:** Direct costs related to antineoplastics, supportive drugs, solutions/materials in general and laminar flow hood were evaluated. Four scenarios were evaluated, considering the incorporation of innovations in antiemetic therapy and/or safety in handling and administration. **Results:** Sixty-eight treatment protocols were analyzed in neoadjuvant, adjuvant and metastatic settings. In the neoadjuvant and adjuvant setting of rectal cancer, most had deficient APACs in all settings. In the adjuvant setting of colon cancer, APAC was deficient only for mFOLFOX6, in scenario 4. In the context of palliative therapy for colorectal cancer, 44 protocols were evaluated, with 75% having deficient APACs in scenario 1 and 81.8% in scenario 4. Considering the protocols containing only conventional cytotoxic chemotherapy, when compared in scenarios 1 to 3, 91.6% of the protocols showed surplus APACs. **Conclusion:** Reassessment of reimbursement values for adjuvant and neoadjuvant treatment of rectal cancers is suggested, while in adjuvant treatment of colon cancer and palliative treatment based on conventional cytotoxic therapy, innovations in supportive therapy and manipulation/administration are that can be implemented in the SUS.

Keywords: Antineoplastics, Colorectal Cancer, Costs and cost analysis, Pharmacoeconomics.

Introdução

O câncer colorretal (CCR) é o segundo câncer mais incidente na população brasileira e o terceiro com maior taxa de mortalidade¹. Na população mundial as estatísticas se invertem, sendo a terceira neoplasia que mais apresentou casos novos e a segunda causa mais comum de morte por câncer, responsável por uma estimativa mundial de 10 milhões de mortes no ano de 2020².

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o Sistema Único de Saúde (SUS) desembolsou, em 2018, aproximadamente R\$545 milhões no tratamento de CCR, em pacientes com 30 anos ou mais. Para 2030, o INCA projeta que esse gasto poderá chegar a R\$1 bilhão de reais. No SUS, a assistência oncológica é custeada via sistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade – APAC/Oncologia, que preconiza um valor de ressarcimento mensal conforme o tipo de câncer, seu estadiamento e finalidade terapêutica.

Conforme descrito na Portaria SAS/MS nº 296/99, o valor referente a APAC serve para custear os gastos com a consulta médica, medicamentos antineoplásicos, medicamentos de suporte, soluções em geral (como soros glicosado e fisiológico, eletrólitos), materiais em geral (como equipamentos, seringas, agulhas, máscaras e aventais), impressos, capela de fluxo laminar, além da limpeza e manutenção da unidade⁴. Contudo, não está estabelecido quais antineoplásicos e terapia de suporte deverão ser ofertadas pela instituição, dessa forma, cada centro tem autonomia para definir qual terapia irá padronizar e ofertar em seu respectivo serviço, dentro do orçamento proposto. Os valores repassados através do SUS, aos centros que fornecem tratamentos oncológicos, muitas vezes não são capazes de custear terapias novas baseadas em terapia-alvo, como anticorpos monoclonais e pequenas moléculas inibidoras de tirosina-quinase⁵.

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer do Cólon e Reto do Ministério da Saúde, o tratamento para câncer de cólon localizado é ressecção cirúrgica do tumor primário e linfonodos regionais, e para o câncer de reto o tratamento padrão é a ressecção cirúrgica do tumor primário. A quimioterapia adjuvante está indicada para doentes com câncer colorretal no estágio III e, excepcional-

mente, no estágio II. A quimioterapia prévia (pré-operatória) está indicada para doentes com câncer de reto no estágio II ou III, associada à radioterapia. A quimioterapia paliativa está indicada para doentes com câncer colorretal recidivado inoperável ou com doença no estágio IV ao diagnóstico⁶.

Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ) são efeitos adversos muito comuns, afetando diversos pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico, mesmo em vigência de antieméticos profiláticos⁷. A terapia antiemética preconizada na diretriz NCCN está de acordo com estudos que demonstraram a vantagem na utilização da terapia tripla ao invés da terapia dupla, principalmente baseada na adição das novas drogas antagonistas do receptor de neuroquinina-1 (NK-1), como o fosaprepitanto, aos antagonistas do receptor 5-HT₃ e corticosteroides, sendo útil tanto na fase aguda quanto tardia de NVIQ^{8,9,10}.

Medicamentos antineoplásicos apresentam risco ocupacional, pois possuem propriedades mutagênicas, teratogênicas e carcinogênicas. A Norma Regulamentadora nº 32 preconiza que compete ao empregador fornecer aos trabalhadores dispositivos de segurança que minimizem a geração de aerossóis e a ocorrência de acidentes durante a manipulação e administração¹¹. Para isso, dispositivos de segurança especializados para a manipulação de medicamentos de risco, comumente descritos como “sistema fechado”, são recomendados a fim de minimizar a formação de aerossóis, a ocorrência de acidentes pontuais e o derramamento de agentes antineoplásicos durante as etapas de manipulação, transporte e administração, de acordo com a Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia (SOBRAFO) a United States Pharmacopeia^{12,13,14}.

Desta forma, avaliar se o valor de ressarcimento pago via sistema APAC-Onco é suficiente para custear essas inovações é crucial para incorporá-las ao SUS. Portanto, o objetivo do presente estudo é avaliar se o ressarcimento monetário disponibilizado pelo SUS aos centros de tratamento em oncologia via sistema APAC-ONCO é suficiente para o custeio da terapia antineoplásica do CCR, em cenários que incorporem materiais que aumentem a segurança da manipulação e administração e/ou terapia antiemética mais efetiva.

Métodos

Foram avaliados os custos referentes aos anti-neoplásicos, medicamentos utilizados em concomitância à quimioterapia, soluções em geral, materiais em geral, capela de fluxo laminar e manutenção da unidade, conforme preconizado na Portaria SAS/MS nº 296/99. Os custos diretos referentes aos medicamentos e materiais em geral foram obtidos a partir de informações de compras públicas disponibilizadas no site Painel de Preços do sistema de compras do governo federal (COMPRASNET), correspondendo à mediana do preço praticado no ano de 2021. Para medicamentos baseados em dose por superfície corporal (SC), utilizou-se a SC média de 1,73m², e para aqueles baseados em peso corporal, utilizou-se o peso médio de 70kg¹⁵. Os valores de APAC foram coletados através do sistema SIGTAP. Os custos de certificação da cabine de segurança biológica, manutenção da área de manipulação e aventais necessários à manipulação foram obtidos a partir do contrato em vigência no hospital com a prestadora de serviços.

Os protocolos de terapia antineoplásica para os cânceres de cólon e reto, incluindo o respectivo esquema posológico, foram elencados com base nas diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN®)^{16,17}. Em protocolos que demonstraram diferença monetária no primeiro ciclo em comparação com os ciclos posteriores, calculou-se o valor médio com base no tempo estimado de tratamento¹⁸. A terapia de suporte foi selecionada conforme recomendação em bula dos medicamentos. A terapia antiemética foi estabelecida com base na diretriz NCCN (metoclopramida para protocolos com potencial emetogênico baixo a mínimo; e dexametasona, ondansetrona e fosaprepitanto para protocolos de moderado potencial emetogênico) ou nos antieméticos disponíveis na Relação de Medicamentos Essenciais (RENAME) (metoclopramida para protocolos com potencial emetogênico baixo a mínimo; e dexametasona e ondansetrona para protocolos de moderado potencial emetogênico)^{19,20}. As estimativas de custos foram realizadas com o uso do software Microsoft Excel® e expressas em moeda corrente nacional.

Quatro cenários distintos foram avaliados: 1) sistema convencional de manipulação e administração + antieméticos disponíveis na RENAME; 2) sistema fechado de manipulação e administração +

antieméticos disponíveis na RENAME; 3) sistema convencional de manipulação e administração + terapia antiemética de acordo com NCCN; 4) sistema fechado de manipulação e administração + terapia antiemética de acordo com NCCN.

Resultados

Foram analisados 68 protocolos de tratamento nos contextos neoadjuvante, adjuvante e metastático. No contexto neoadjuvante de câncer de reto, foram analisados 10 protocolos, sendo que a maioria apresentou APACs deficitárias (60% nos cenários 1 e 2, e 80% nos cenários 3 e 4). O valor de ressarcimento via APAC (código 03.04.04.001-0), neste contexto, é de R\$571,50. O maior déficit foi observado para o protocolo FOLFOXIRI, variando de R\$ -1.135,83 a R\$ -1.940,57, nos cenários 1 e 4, respectivamente.

Foram avaliados 6 protocolos para terapia adjuvante de câncer de cólon, sendo que apenas para o mFOLFOX6, no cenário 4, a APAC foi deficitária (R\$-81,31). O valor de ressarcimento via APAC (código 03.04.05.002-4), neste contexto, é de R\$2.224,00. O protocolo para o qual foi observado maior superávit foi capecitabina monoterapia (R\$1.708,03, em todos os cenários).

Na terapia adjuvante para câncer de reto foram avaliados 8 protocolos, sendo que apenas um (5-FU/AF *bolus* semanal) mostrou APAC superavitária, quando avaliado nos cenários 1 (R\$130,26) e 2 (R\$121,58), mas deficitária nos cenários 3 (R\$-221,50) e 4 (R\$-230,18). O valor de ressarcimento via APAC (código 03.04.05.003-2), neste contexto, é de R\$427,50. Os demais protocolos apresentaram APACs deficitárias em todos os cenários, sendo o maior déficit observado para 5-FU/AF infusional semanal (variando de R\$-2.030,01, no cenário 1, a R\$ -2.338,45, no cenário 4).

No contexto de terapia paliativa do câncer colorretal, foram avaliados 44 protocolos, sendo 12 constituídos por quimioterapia citotóxica convencional e 32 por inovações terapêuticas baseadas em terapia-alvo. Do total de protocolos, 75% possuíram APACs deficitárias nos cenários 1 a 3 e 81,8% no cenário 4. O valor de ressarcimento via APAC (códigos 03.04.02.001-0, 03.04.02.002-8, 03.04.02.009-5, 03.04.02.010-6), para câncer de cólon e reto avançado, primeira e segunda linhas, é de R\$2.224,00.

Tabela 1. Protocolos e seus respectivos custos no contexto de quimioterapia neoadjuvante de câncer de reto

Protocolo	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3	Cenário 4
Capecitabina 825mg/m ² (+RT)	R\$210,60	R\$210,60	R\$210,60	R\$210,60
5FU + AF ^a (+RT)	R\$280,60	R\$632,36	R\$289,28	R\$641,04
Capecitabina 1250mg/m ²	R\$515,97	R\$515,97	R\$515,97	R\$515,97
Roswell Park	R\$524,60	R\$656,61	R\$527,85	R\$659,76
CAPEOX	R\$798,26	R\$864,21	R\$1.157,49	R\$1.223,45
5-FU infusional + 5FU/AF ^b quinzenal	R\$1.203,23	R\$1.441,05	R\$1.207,57	R\$1.445,39
5FU 225mg/m ² (+RT)	R\$1.280,70	R\$1.404,58	R\$1.289,38	R\$1.413,26
mFOLFOX7	R\$1.460,93	R\$1.698,75	R\$1.939,91	R\$2.177,73
mFOLFOX6	R\$1.505,27	R\$1.831,03	R\$1.984,25	R\$2.305,31
FOLFOXIRI	R\$1.707,33	R\$2.033,09	R\$2.186,31	R\$2.512,07

Legenda: 5-FU = Fluorouracila | AF: Ácido folínico | CAPEOX = Capecitabina + Oxaliplatina | FOLFOX = Fluorouracila + Ácido folínico + Oxaliplatina | FOLFOXIRI = Fluorouracila + Ácido folínico + Oxaliplatina + Irinotecano | Roswell Park = Fluorouracila + Ácido folínico. | a = 5-FU 400mg/m² + AF 20mg/m² | b = 5-FU infusional 2400mg/m² + 5FU 400mg/m² + AF 400mg/m² |

Tabela 2. Protocolos e seus respectivos custos no contexto de quimioterapia adjuvante de câncer de cólon

Protocolo	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3	Cenário 4
Capecitabina 1250mg/m ²	R\$515,97	R\$515,97	R\$515,97	R\$515,97
Roswell Park	R\$524,60	R\$656,61	R\$527,85	R\$659,76
CAPEOX	R\$798,26	R\$864,21	R\$1.157,49	R\$1.223,45
5-FU infusional + 5FU/AF ^a quinzenal	R\$1.203,23	R\$1.441,05	R\$1.207,57	R\$1.445,39
mFOLFOX7	R\$1.460,93	R\$1.698,75	R\$1.939,91	R\$2.177,73
mFOLFOX6	R\$1.505,27	R\$1.831,03	R\$1.984,25	R\$2.305,31

Legenda: AF: Ácido folínico | 5-FU = Fluorouracila | CAPEOX = Capecitabina + Oxaliplatina | FOLFOX = Fluorouracila + Ácido folínico + Oxaliplatina | Roswell Park = Fluorouracila + Ácido folínico. | a = 5-FU infusional 2400mg/m² + 5FU 400mg/m² + AF 400mg/m² |

Tabela 3. Protocolos e seus respectivos custos no contexto de quimioterapia adjuvante de câncer de reto

Protocolo	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3	Cenário 4
5-FU/AF <i>bolus</i> semanal ^a	R\$297,24	R\$649,00	R\$305,92	R\$657,68
Capecitabina	R\$515,97	R\$515,97	R\$515,97	R\$515,97
Roswell Park	R\$524,60	R\$656,61	R\$527,85	R\$659,76
CAPEOX	R\$798,26	R\$864,21	R\$1.157,49	R\$1.223,45
5-FU infusional + 5FU/AF ^b quinzenal	R\$1.203,23	R\$1.441,05	R\$1.207,57	R\$1.445,39
mFOLFOX7	R\$1.460,93	R\$1.698,75	R\$1.939,91	R\$2.177,73
mFOLFOX6	R\$1.505,27	R\$1.831,03	R\$1.984,25	R\$2.305,31
5-FU/AF infusional semanal ^c	R\$2.457,51	R\$2.757,27	R\$2.466,19	R\$2.765,95

Legenda: AF: Ácido folínico | 5-FU = Fluorouracila | CAPEOX = Capecitabina + Oxaliplatina | FOLFOX = Fluorouracila + Ácido folínico + Oxaliplatina | Roswell Park = Fluorouracila + Ácido folínico. | a = 5-FU 500mg/m² + AF 20mg/m² | b = 5-FU infusional 2400mg/m² + 5FU 400mg/m² + AF 400mg/m² | c = 5-FU 2600mg/m² + AF 500mg/m² |

As APACs com superávit máximo foram observadas para: 5-FU/AF *bolus* semanal (R\$1.926,76 e R\$1.918,08, nos cenários 1 e 2, respectivamente); irinotecano monoterapia (R\$1.807,08, no cenário 3); e capecitabina monoterapia (R\$1.708,03, no cenário 4). Dos protocolos com APACs deficitárias em todos os cenários, todos (com exceção de 5-FU/AF infusional semanal, que apresentou o menor déficit (variação de R\$-165,33, no cenário 1, a R\$-473,77, no cenário 4)), eram constituídos por terapia-alvo. A APAC com déficit máximo (R\$-58.436,00, em todos os cenários) foi observada para o protocolo larotrectinibe. Considerando os protocolos contendo apenas quimioterapia citotóxica convencional, quando comparados nos cenários 1 a 3 e no cenário 4, 91.6% e 72.7% dos protocolos, respectivamente, apresentaram APACs superavitárias.

A análise da contribuição dos custos referentes aos itens preconizados pela APAC na constituição do custo total dos protocolos baseados em terapia citotóxica convencional e terapia-alvo, nos cenários 1 e 4, encontra-se descrita na Figura 1. Em relação aos protocolos baseados em terapia-alvo, a contribuição de cada custo foi realizada considerando-se a média dos resultados de todos os protocolos analisados.

Discussão

Este estudo de custos diretos para terapia de câncer colorretal é um trabalho pioneiro no que concerne à avaliação do valor de ressarcimento pago via sistema APAC-Onco pelo Ministério da Saúde, permitindo uma discussão sobre a suficiência do valor de ressarcimento para protocolos de tratamento elencados em uma diretriz internacional amplamente utilizada. Além disso, os cenários foram racionalizados a fim de avaliar a possibilidade de incorporação de inovações, tanto em relação à terapia de suporte quanto no aumento da segurança da manipulação e administração dos medicamentos. O aumento da efetividade da terapia antiemética baseia-se principalmente na incorporação de drogas antagonistas do receptor de neuroquinina-1 (NK-1), como o fosaprepitanto⁹⁻¹². Já o aumento da segurança da manipulação e administração dos medicamentos se faz pelo uso de sistema fechado isento de agulhas, a fim de minimizar a formação de aerossóis, a ocorrência de

acidentes punctórios e o derramamento de agentes antineoplásicos durante as etapas de manipulação, transporte e administração²¹⁻²⁴.

É possível verificar a heterogeneidade na contribuição dos custos dos itens da APAC entre os diferentes protocolos baseados em terapia citotóxica convencional, sendo possível observar o aumento da contribuição dos custos de materiais e da terapia de suporte no cenário 4, cenário este que consta com inovações nestes quesitos. Quando se trata apenas dos protocolos baseados em terapia-alvo, a contribuição para o custo final dos itens que devem ser ressarcidos pela APAC é quase inexpressiva diante do alto custo dos antineoplásicos, com exceção do custo referente aos materiais, que aparecem em segundo lugar na contribuição de custos.

A maioria dos protocolos para terapia de câncer de reto neoadjuvante e adjuvante apresentaram déficit em relação ao valor de ressarcimento. Na adjuvância apenas o protocolo baseado em fluoropirimidina injetável em bolus (5-FU/AF *bolus* semanal) é ressarcido, sendo fluoropirimidinas em esquemas infusionais e a capecitabina, uma fluoropirimidina oral que garante maior comodidade de administração ao paciente, além de protocolos baseados em oxaliplatina, apresentam APACs deficitárias. No estudo de fase II ADORE, que investigou o benefício da adição de oxaliplatina na adjuvância de reto estágio II ou III, foram randomizados 321 pacientes para receber 5FU/LV (bolus) ou FOLFOX adjuvante, após receberem quimioterapia neoadjuvante com fluoropirimidinas e excisão total do mesorreto. O braço FOLFOX apresentou maior taxa de sobrevida livre de doença (SLD) em 3 anos, 71,6% versus 62,9% ($P = 0,047$). Uma análise de longo prazo confirmou os resultados com um SLD de 6 anos de 68,2% no braço FOLFOX em comparação com 56,8% no braço 5-FU/LV ($p = 0.018$)²⁵. De acordo com a NCCN, a opção da terapia depende do estadiamento. Para pacientes de alto risco a preferência é pelos regimes FOLFOX ou CAPEOX.

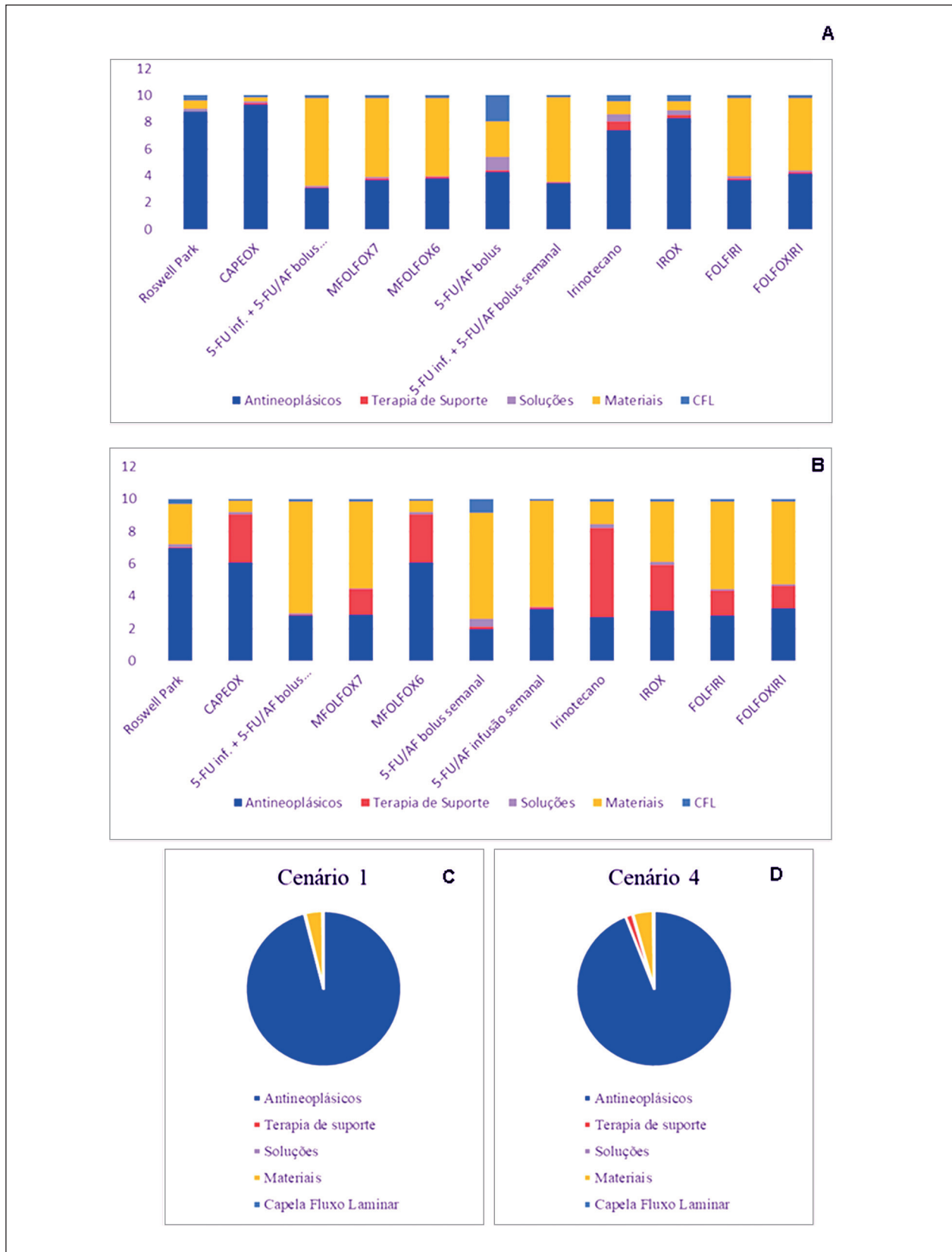
Já a realidade diversa foi verificada no contexto de adjuvância no câncer de cólon, onde o valor de ressarcimento disponibilizado pelo sistema APAC-Onco é maior, tornando possível o ressarcimento de todos os protocolos analisados e possibilitando ainda a implementação das inovações propostas, com exceção apenas do protocolo mFOLFOX6 no cenário 4.

Tabela 4. Protocolos e seus respectivos custos no contexto de quimioterapia paliativa de câncer de cólon e reto

Protocolo	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3	Cenário 4
5-FU/AF <i>bolus</i> semanal ^a	R\$297,24	R\$649,00	R\$305,92	R\$657,68
Capecitabina 1250mg/m ²	R\$515,97	R\$515,97	R\$515,97	R\$515,97
Roswell Park	R\$524,60	R\$656,61	R\$527,85	R\$659,76
Irinotecano 180mg/m ²	R\$328,98	R\$416,92	R\$809,66	R\$897,60
IROX	R\$479,37	R\$611,28	R\$839,88	R\$971,79
5-FU infusional + 5-FU/AF ^b quinzenal	R\$1.135,05	R\$1.372,87	R\$1.139,39	R\$1.377,21
CAPEOX	R\$798,26	R\$864,21	R\$1.157,49	R\$1.223,45
mFOLFOX7	R\$1.392,75	R\$1.630,57	R\$1.871,73	R\$2.109,55
FOLFIRI	R\$1.430,29	R\$1.756,05	R\$1.908,79	R\$2.234,55
mFOLFOX6	R\$1.437,09	R\$1.762,85	R\$1.916,07	R\$2.237,13
FOLFOXIRI	R\$1.639,15	R\$1.964,91	R\$2.118,13	R\$2.443,89
5-FU/AF infusional semanal ^c	R\$2.389,33	R\$2.689,09	R\$2.398,01	R\$2.697,77
CAPEOX + bevacizumabe*	R\$7.883,58	R\$7.987,28	R\$8.242,82	R\$8.346,51
5-FU <i>bolus</i> ^d + bevacizumabe*	R\$9.497,64	R\$9.673,52	R\$9.556,58	R\$9.677,86
5FU ^e + bevacizumabe*	R\$9.991,41	R\$10.141,29	R\$9.995,75	R\$10.145,63
Irinotecano 180mg/m ² + Bevacizumabe 5mg/kg*	R\$9.726,38	R\$9.902,26	R\$10.207,06	R\$10.382,94
Panitumumabe*	R\$10.689,84	R\$10.778,56	R\$10.689,84	R\$10.778,56
Capecitabina 1250mg/m ² + bevacizumabe*	R\$10.889,52	R\$10.955,48	R\$10.892,87	R\$10.958,82
Trastuzumabe + lapatinibe*	R\$11.178,49	R\$11.355,93	R\$11.178,49	R\$11.355,93
FOLFIRI + bevacizumabe*	R\$10.827,69	R\$11.241,39	R\$11.306,19	R\$11.719,89
FOLFOX + bevacizumabe*	R\$10.834,47	R\$11.248,19	R\$11.313,45	R\$11.727,17
Irinotecano 350mg/m ² + bevacizumabe*	R\$10.956,50	R\$11.088,41	R\$11.317,01	R\$11.448,92
IROX + bevacizumabe*	R\$11.042,30	R\$11.240,16	R\$11.402,81	R\$11.600,67
Irinotecano + panitumumabe*	R\$11.010,92	R\$11.186,80	R\$11.491,60	R\$11.667,48
FOLFOXIRI + bevacizumabe*	R\$11.036,55	R\$11.450,25	R\$11.515,53	R\$11.929,23
Irinotecano + aflibercepte*	R\$11.037,50	R\$11.215,58	R\$11.518,18	R\$11.696,26
Cetuximabe*	R\$11.560,33	R\$11.649,19	R\$11.560,33	R\$11.649,19
Irinotecano 180mg/m ² + cetuximabe*	R\$11.920,01	R\$12.095,89	R\$12.387,41	R\$12.563,29
FOLFOX+ panitumumabe*	R\$12.119,03	R\$12.532,73	R\$12.598,01	R\$13.011,71
FOLFIRI + aflipercepte*	R\$12.141,01	R\$12.553,95	R\$12.619,51	R\$13.009,83
FOLFIRI+ panitumumabe*	R\$12.145,25	R\$12.559,73	R\$12.623,75	R\$13.038,23
FOLFOXIRI + panitumumabe*	R\$12.320,31	R\$12.734,79	R\$12.799,29	R\$13.213,77
FOLFOX + cetuximabe*	R\$12.944,40	R\$13.358,64	R\$13.423,38	R\$13.837,62
FOLFIRI + cetuximabe*	R\$12.964,80	R\$13.378,50	R\$13.443,30	R\$13.857,00
FOLFOXIRI + cetuximabe*	R\$13.174,46	R\$13.589,08	R\$13.653,44	R\$14.068,06
Regorafenibe*	R\$15.017,54	R\$15.017,54	R\$15.017,54	R\$15.017,54
Trifluridina/tipiracil + bevacizumabe*	R\$16.024,65	R\$16.068,62	R\$16.024,65	R\$16.068,62
Trastuzumabe + pertuzumabe*	R\$19.985,90	R\$20.118,98	R\$19.985,90	R\$20.118,98
Nivolumabe*	R\$34.465,08	R\$34.509,44	R\$34.465,08	R\$34.509,44
Pembrolizumabe*	R\$37.602,18	R\$37.668,72	R\$37.602,18	R\$37.668,72
Nivolumabe + ipilimumabe*	R\$41.129,80	R\$41.226,47	R\$41.129,80	R\$41.226,47
Irinotecano + ramucirumab*	R\$40.763,86	R\$40.939,74	R\$41.244,54	R\$41.420,42
FOLFIRI + ramucirumabe*	R\$41.865,17	R\$42.278,87	R\$42.343,67	R\$42.757,37
Larotrectinibe*	R\$60.660,00	R\$60.660,00	R\$60.660,00	R\$60.660,00

Legenda: 5FU = Fluorouracila | AF = Ácido fólico | CAPEOX = Capecitabina + Oxaliplatina | FOLFIRI = Fluorouracila + Ácido fólico + Irinotecano | FOLFOX = Fluorouracila + Ácido fólico + Oxaliplatina | FOLFOXIRI = Fluorouracila + Ácido fólico + Oxaliplatina + Irinotecano | IROX = Irinotecano + Oxaliplatina | Roswell Park = Fluorouracila + Ácido fólico. | a = 5-FU 500mg/m² + AF 20mg/m² | b = 5-FU infusional 2400mg/m² + 5FU 400mg/m² + AF 400mg/m² | c = 5-FU 2600mg/m² + AF 500mg/m² | d = 500mg/m² | e = 2400mg/m²
* = protocolo contendo terapia-alvo.

Figura 1. Contribuição dos custos referentes aos itens preconizados pela APAC no custo total dos protocolos de quimioterapia citotóxica convencional nos cenários 1 (A) e 4 (B) e baseados em terapia-alvo nos cenários 1 (C) e 4 (D).



No contexto de quimioterapia paliativa, os protocolos contendo somente quimioterapia citotóxica convencional são, em sua maioria, ressarcidos pelo sistema APAC-Onco, inclusive nos cenários otimizados 2, 3 e 4. Nos últimos anos, houve um aumento expressivo no desenvolvimento das terapias-alvo para o tratamento do CCR. No entanto, o valor da APAC foi deficitário para todos esses protocolos, devido ao alto custo dos medicamentos. Entre as terapias-alvo utilizadas no CCR, apenas o cetuximabe foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) para esta finalidade terapêutica, no cenário de doença metastática. Em três oportunidades diferentes, sua incorporação ao SUS foi negado pela comissão, que alegou em uma das avaliações o benefício limitado na adição do cetuximabe à terapia com FOLFOX ou FOLFIRI em relação aos custos apresentados, além de evidências pouco robustas²⁶.

Ainda no contexto da terapia paliativa, em relação à doença avançada irressuscável RAS selvagem, um estudo fase III demonstrou ganho na SLP (8 versus 9,4 meses) quando bevacizumabe é adicionado a regimes contendo oxaliplatina. Não houve incremento na taxa de resposta nem na SG, provavelmente porque a QT foi interrompida antes da progressão da doença²⁷. Estudo de fase II OPUS avaliou a adição de cetuximabe ao FOLFOX, evidenciando aumento na taxa de resposta (61% versus 37%), discreto aumento na SLP, mas sem ganho na SG²⁸. Estudo de fase III MRC Coin não demonstrou ganho de SG, mas sim um discreto incremento na taxa de resposta (57% versus 64%) com a adição do cetuximabe a esquemas contendo oxaliplatina²⁹. Estudo de fase III PRIME evidenciou ganho de SLP com a adição de panitumumabe ao FOLFOX (10 versus 8,6 meses), aumento na taxa de resposta e ganho de SG (23,9 versus 19,7 meses)³⁰. O benefício da adição do cetuximabe ao FOLFIRI foi demonstrado através de estudo de fase III, CRYSTAL. A adição do cetuximabe acarretou um ganho na SLP de 11,4 meses versus 8,4 meses, na SG (28,4 versus 20,2 meses) e resposta objetiva (66,3% versus 38,6%)³¹⁻³³. Pode-se verificar que o benefício da adição de terapia-alvo é modesto no aumento de efetividade, principalmente considerando-se os desfechos de SG e SLP.

Apesar dos medicamentos com benefício limitado, outros tipos de terapias-alvo, como a imunoterapia com pembrolizumabe, apresentaram resultados animadores no tratamento da doença metastática em pacientes com instabilidade microssatélites alta (MSI-H) e com deficiência de reparo (dMMR). Estudo apresentado em plenária da ASCO 2020 comparou o uso de pembrolizumabe ou QT em pacientes MSI-H/dMMR virgens de tratamento para doença metastática. A SLP mediana no grupo da imunoterapia foi 16,5 meses versus 8,2 meses naqueles tratados com QT. A estimativa de SLP em 2 anos foram 55,3% e 48,3% e taxas de resposta foram 43,8% versus 33,1%, respectivamente^{34,35}. Baseado nestes dados, o pembrolizumabe deve se tornar uma opção para tratamento de primeira linha neste subgrupo de pacientes, mas o seu custo ainda é incompatível com os valores repassados pela APAC-Onco.

Conclusão

Desta forma, conclui-se que as APACs mostraram-se deficitárias para a maioria dos protocolos utilizados no tratamento adjuvante e neoadjuvante dos cânceres de reto, evidenciando a necessidade de revisão dos valores praticados atualmente. Por outro lado, mostraram-se superavitárias para a maioria dos protocolos de tratamento adjuvante do câncer de cólon e para aqueles baseados em terapia citotóxica convencional na terapia paliativa, indicando ainda que a otimização da terapia de suporte e aumento da segurança da manipulação e administração são passíveis de implementação no SUS. Por outro lado, na terapia paliativa, inovações terapêuticas baseadas em terapia-alvo não são passíveis de serem implementadas. Apesar do benefício limitado de muitos medicamentos neste contexto, outros podem ser vantajosos. É importante ressaltar que não foram considerados os gastos com impressos e consulta dos profissionais, o que pode subestimar os valores.

Contudo, sugere-se que o valor de ressarcimento via APAC-Onco seja realizado considerando as especificidades das diferentes características genéticas da doença e alinhado com os novos estudos com terapia-alvo.

Referências

- 1 Instituto Nacional do Câncer [internet]. Estatísticas de câncer. [Rio de Janeiro]: INCA; 2019. [acesso em 25 de fevereiro de 2022]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
- 2 Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: cancer today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. [acesso em 25 de fevereiro de 2022]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>
- 3 Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva. Gastos federais com o tratamento dos cânceres relacionados à alimentação, nutrição e atividade física no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2021.
- 4 Ministério da Saúde (Brasil). Portaria SAS/MS nº 296/99. Dispõe sobre quimioterápicos-Procede sobre a normalização técnica e operacional relativa ao Sistema de Autorização de Procedimentos Ambulatoriais de Alta Complexidade/Custo APAC. Secretaria de Assistência à Saúde; 1999.
- 5 da Silva WC, Godman B, de Assis FA, Cherchiglia ML, Martin A, Maruszczyk K, et al. . The budget impact of monoclonal antibodies used to treat metastatic colorectal cancer in Minas Gerais, Brazil. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(4):557-577. . doi: <https://doi.org/10.1007/s40258-020-00626-0>
6. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria Nº 958, de 26 de setembro de 2014. Aprova como diretrizes diagnósticas e terapêuticas do câncer de cólon e reto. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014.
7. Gupta K, Walton R, Kataria SP, Chemotherapy-induced nausea and vomiting: pathogenesis, recommendations, and new trends. *Cancer Treat Res Commun*. 2021; 26:100278. doi: 10.1016/j.ctarc.2020.100278.8. Weinstein C, Jordan K, Green S, Khanani S, Beckford-Brathwaite E, Vallejos W, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy regimens: a subgroup analysis from a randomized clinical trial of response in subjects by cancer type. *BMC Cancer*. 2020 Sep 25;20(1):918. doi: 10.1186/s12885-020-07259-5
- 9 Shimokawa M, Hayashi T, Nishimura J, Satoh T, Fukunaga M, Matsui R, (et al. Pooled analysis of combination antiemetic therapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with colorectal cancer treated with oxaliplatin-based chemotherapy of moderate emetic risk. *BMC Cancer*. 21, 1, (2021). doi: 10.1186/s12885-021-08860-y
- 10 Nishimura J, Satoh T, Fukunaga M, Takemoto H, Nakata K, Ide Y, et al. Combination antiemetic therapy with aprepitant/fosaprepitant in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy (SENRI trial): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Eur J Cancer*. 2015 Jul;51(10):1274-82. doi: 10.1016/j.ejca.2015.03.024.
- 11 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). RDC nº 67 de 8 de outubro de 2007. Aprova o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias e seus Anexos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil 09 out 2007
- 12 Ministério do Trabalho e Emprego (Brasil). Portaria nº 485, de 11 de novembro de 2005. Aprova a norma regulamentadora nº 32 (Segurança e saúde no trabalho em estabelecimentos de saúde) [Internet]. Diário Oficial da República Federativa do Brasil 2005.
- 13 United States Pharmacopeial Convention. General chapter <797> pharmaceutical compounding – sterile preparations.
- 14 United States Pharmacopeial Convention. General chapter <800> hazardous drugs handling in healthcare settings.
- 15 Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, Bagust A, Clark P. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study. *PLoS One*. 2010 Jan 28;5(1):e8933. doi: 10.1371/journal.pone.0008933.
- 16 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon cancer. Version 3.2021.

- 17 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal cancer. Version 2.2021.
- 18 Rumpold H, Niedersüß-Beke D, Heiler C, Falch D, Wundsam HV, Metz-Gercek S, et al. Prediction of mortality in metastatic colorectal cancer in a real-life population: a multicenter explorative analysis. *BMC Cancer*. 2020 Nov 25;20(1):1149. doi: 10.1186/s12885-020-07656-w.
- 19 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Antiemesis. Version 2.2021.
- 20 Ministério da Saúde (Brasil). Relação nacional de medicamentos essenciais: RENAME, 2020. [acesso em 25 de fevereiro de 2022]. Disponível em: bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/medicamentos_rename.pdf.
- 21 García SV, Clérigues NV, Ferrer VF, Briz EL, Andrés JLP. Use and handling safety of Mini-Spike 2® chemo and puresite for safe chemotherapy compounding in a hospital pharmacy. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2018 Dec;100:1-6. doi: 10.1016/j.yrtph.2018.10.002. Epub 2018 Oct 6.
- 22 Harrison BR, Peters BG, Bing MR. Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. *Am J Health Syst Pharm*. 2006 Sep 15;63(18):1736-44. doi: 10.2146/ajhp050258
- 23 Sessink PJ, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG. Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract*. 2011 Mar;17(1):39-48. doi: 10.1177/1078155210361431. Epub 2010 Feb 15.
- 24 Sylvia B, Bartel BS, Pharm M, et al. Multicenter evaluation of a new closed system drug-transfer device in reducing surface contamination by antineoplastic hazardous drugs. *Am J Health Syst Pharm*. 2018 Feb 15;75(4):199-211. doi: 10.2146/ajhp160948. Epub 2018 Jan 16.
- 25 Hong YS, Nam BH, Kim KP, Kim JE, Park SJ, Park YS, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15(11):1245-53. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70377-8. Epub 2014 Sep 4.
- 26 CONITEC. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS do Cetuximabe em combinação com FOLFIRI ou FOLFOX no tratamento do câncer colorretal metastático KRAS selvagem com metástases hepáticas exclusivas. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. Disponível em <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Cetuximabe-Colorretal-final.pdf>
- 27 Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 20;26(12):2013-9. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9930.
- 28 Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zobel A, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol*. 2011 Jul;22(7):1535-1546. doi: 10.1093/annonc/mdq632. Epub 2011 Jan 12.
- 29 Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2103-14. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60613-2. Epub 2011 Jun 5.
- 30 Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2014 Jul;25(7):1346-1355. doi: 10.1093/annonc/mdu141. Epub 2014 Apr 8.
- 31 Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1408-17. doi: 10.1056/NEJMoa0805019.

- 32 Van Cutsem E, Lenz H-J, Köhne C-H, Heinemann V, Tejpar S, Melezínek I, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 1;33(7):692-700. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4812. Epub 2015 Jan 20.
- 33 Van Cutsem E, Köhne C-H, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011 May 20;29(15):2011-9. doi: 10.1200/JCO.2010.33.5091. Epub 2011 Apr 18.
- 34 Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1182-1191. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9. Epub 2017 Jul 19. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):e510.
- 35 Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 36, 773-779 (2018). doi: 10.1200/JCO.2017.76.9901.

Agradecimentos

Ao Setor de Farmácia Hospitalar do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e ao Programa de Residência Multiprofissional, pelo suporte no desenvolvimento deste trabalho. Ao Dr. Roger Shiomi por toda ajuda e assistência prestada.

