

Universidade Federal do Rio de Janeiro

PERFIL DE UTILIZAÇÃO DO TRASTUZUMABE NO TRATAMENTO DO
CÂNCER DE MAMA

Giselle Klabund Ferraris

2017



PERFIL DE UTILIZAÇÃO DO TRASTUZUMABE NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Giselle Klabund Ferraris

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Orientador(as): Rosimary Terezinha de Almeida
Milene Rangel da Costa

Rio de Janeiro
Dezembro de 2017

PERFIL DE UTILIZAÇÃO DO TRASTUZUMABE NO TRATAMENTO DO
CÂNCER DE MAMA

Giselle Klabund Ferraris

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO
LUIZ COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA
(COPPE) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE
DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE
EM CIÊNCIAS EM ENGENHARIA BIOMÉDICA.

Examinada por:

Prof^a. Rosimary Terezinha de Almeida, Ph.D.

Prof. Flávio Fonseca Nobre, Ph.D.

Dra. Cinthya Sternberg, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

DEZEMBRO DE 2017

Ferraris, Giselle Klabund

Perfil de utilização do trastuzumabe no tratamento do
câncer de mama. – Rio de Janeiro: UFRJ / COPPE, 2017.

XIII, 67 p.: il.;29,7 cm.

Orientadores: Rosimary Terezinha de Almeida

Milene Rangel da Costa

Dissertação (mestrado) – UFRJ / COPPE / Programa
de Engenharia Biomédica, 2017.

Referências Bibliográficas: p. 57-67.

1. Avaliação de Tecnologias em Saúde. 2. Difusão de
inovações. 3. Neoplasias da mama. 4. Produtos
biológicos. I. Almeida, Rosimary Terezinha de *et al.* II.
Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE,
Programa de Engenharia Biomédica. III. Título.

*Aos meus pais Carlos e Penha,
pelo privilégio de ser sua filha.*

Agradecimentos

Aos meus pais, por sempre acreditarem na minha capacidade, mesmo quando nem eu mesma acreditava. Por serem o porto seguro que me permite desbravar tantos caminhos desconhecidos.

Aos meus irmãos, Fausto e Fabrizio, por compreenderem todos os convites para festas, reuniões e shows declinados durante o mestrado.

Agradeço também à família felina, Didi, Mila, Suzy e Simba, por me ensinarem todos os dias a sentir compaixão, responsabilidade, amor e medo.

À professora Rosi, por ter aceitado me orientar. Pelo apoio e conselhos dados nos momentos de angústia, pelas palavras de incentivo, por estar sempre presente para me puxar de volta quando eu ameaçava me perder pelo caminho. Por nunca ter desistido de mim.

À professora Milene, por ter criado a ponte que me permitiu conhecer minha orientadora, pelo apoio na etapa final deste projeto.

Ao grupo mais sensacional que já prestigiou o PEB: as Pinetes. Andrea Farias, Clara Santanna, Danielle Martins, Letícia Martins, Luiza Volpi e Mariana Souza. Meu time de futuras PhDeusas, que enfrentaram juntas todas as dificuldades de profissionais das Ciências Biomédicas e da Saúde entrando no universo da Engenharia Biomédica. Obrigada por todas as risadas, sessões de estudo, reuniões, bate-papos no corredor e mensagens motivadoras. Agora chegou o momento de traçarmos caminhos diferentes, mas quem o PEB uniu oceano algum irá separar.

À equipe do LESS, por todo o apoio, cafés e contribuições durante as reuniões.

Agradeço também a todos os funcionários e professores do Programa de Engenharia Biomédica da COPPE, que nos acompanharam durante todo o trajeto. Aos professores Alexandre Pino, Frederico Jandre e Roberto Macoto, por terem se tornado involuntariamente parte indissociável da história da Turma de Mestrado do Programa de Engenharia Biomédica 2015. Ao professor Flávio Nobre, pelo conhecimento repassado às novas gerações de engenheiros biomédicos e pela participação durante todo o meu projeto, pelo qual sou extremamente grata.

À CAPES e FAPERJ pelas bolsas concedidas que permitiram que eu desse continuidade aos meus estudos na pós-graduação.

Resumo da Dissertação apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

PERFIL DE UTILIZAÇÃO DO TRASTUZUMABE NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Giselle Klabund Ferraris

Dezembro/2017

Orientadores: Rosimary Terezinha de Almeida

Milene Rangel da Costa

Programa: Engenharia Biomédica

Trastuzumabe é um medicamento biológico incorporado no SUS em 2013 para o tratamento de casos de câncer de mama não metastático com superexpressão de HER2. O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil de difusão e utilização do trastuzumabe no tratamento do câncer de mama não metastático na Região Sudeste. Foram obtidos os registros da produção ambulatorial de todos os estabelecimentos de saúde localizados na Região que realizaram procedimentos quimioterápicos para câncer de mama, entre janeiro de 2013 e setembro de 2016. A difusão do medicamento alcançou a fase de pós crescimento em todos os estados no intervalo de seis meses após a incorporação. Características das unidades associadas a uma maior utilização do trastuzumabe foram possuir habilitação UNACON ou ser hospital especializado em oncologia. O Rio de Janeiro apresentou o maior percentual de casos tratados com o medicamento, aproximando-se da prevalência da superexpressão de HER2 na população, e de casos iniciando tratamento em estádios III ou IV. Minas Gerais e Espírito Santo alcançaram os maiores percentuais de casos tratados em relação aos casos novos estimados para o período. O estudo revelou perfis de difusão diferenciados entre os estados, refletindo diferenças na rede de assistência oncológica na Região Sudeste.

Abstract of Dissertation presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

THE TRASTUZUMAB UTILIZATION PROFILE IN THE TREATMENT OF
BREAST CANCER

Giselle Klabund Ferraris

December/2017

Advisors: Rosimary Terezinha de Almeida

Milene Rangel da Costa

Department: Biomedical Engineering

Trastuzumab is a biological drug incorporated into the Brazilian Unified Health System (SUS, in Portuguese) in 2013 to treat non-metastatic breast cancer with over expression of HER2. The aim of this study was to evaluate the diffusion and patterns of use of trastuzumab in the treatment of non-metastatic breast cancer in the Brazilian Southeast Region. The production of chemotherapy for breast cancer performed between January 2013 and September 2016 were analyzed. The diffusion of trastuzumab occurred rapidly in all States, reaching a plateau six months after its incorporation. The characteristics of the hospitals were associated to a greater use of trastuzumab. The State of Rio de Janeiro presented the highest percentage of cases treated with this biological drug, which was similar to the over expression of HER2 in the population, and it also showed the highest percentage of cases beginning this therapy in stage III or IV. Minas Gerais and Espírito Santo were the States with higher percentage of cases treated with trastuzumb compared with the estimates of new cases with over expression of HER2. The study revealed different utilization profiles among the States, reflecting their differences in the organization of their cancer care in the Southeast Region.

Sumário

1 – Introdução.....	1
2 – Fundamentação Teórica.....	4
2.1 – Difusão e Utilização de Tecnologias em Saúde.....	4
2.2 – Câncer de mama.....	8
2.2.1 – Epidemiologia da doença	8
2.2.2 – Classificações do câncer de mama	9
2.2.3 – Tratamento	11
2.2.4 – A rede de assistência quimioterápica para o câncer de mama no SUS	13
2.3 – Trastuzumabe.....	15
2.3.1 – Aspectos farmacológicos.....	15
2.3.2 – Incorporação do trastuzumabe no SUS	16
2.4 – Bases de dados da assistência oncológica no SUS	18
3 – Materiais e Métodos	19
3.1 – Obtenção e preparação dos dados	19
3.1.1 – Seleção dos registros de procedimentos de quimioterapia para câncer de mama feminina.....	19
3.1.2 – Seleção das variáveis.....	22
3.1.3 – Identificação dos casos de câncer tratados e criação dos arquivos com registros dos casos de câncer.....	22
3.2 – Análise da utilização do trastuzumabe.....	24
3.2.1 – Cenário de incorporação do trastuzumabe	24
3.2.2 – Análise da difusão do trastuzumabe.....	25
3.2.3 – Perfil de utilização do trastuzumabe	27
4 – Resultados.....	28
4.1 – Cenário de incorporação do trastuzumabe.....	28
4.2 – Difusão do uso do trastuzumabe	28
4.3 – Perfil de utilização do trastuzumabe	42
4.3.1 – Utilização dos procedimentos com trastuzumabe pelos Estados	42

4.3.2 – Utilização do trastuzumabe pelas unidades.....	43
4.3.3 – Perfil dos casos tratados com trastuzumabe nos estados da Região Sudeste	44
5 – Discussão.....	47
6 – Conclusão	56
Referências Bibliográficas.....	57

Lista de Figuras

Figura 2.1: Curva de difusão em formato sigmóide	4
Figura 3.1: Etapas da seleção dos registros referentes à quimioterapia para tratamento de câncer de mama de pacientes do sexo feminino.....	20
Figura 4.1: Percentual da produção com trastuzumabe em relação à produção total na Região Sudeste, no período entre janeiro de 2013 e setembro de 2016. Em todos os gráficos a curva em linha cheia é a curva de utilização do estado e a curva tracejada é a curva de utilização da Região Sudeste.	32
Figura 4.2: Percentual da produção com trastuzumabe em relação à produção dos grupos “Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante ” e “Quimioterapia com trastuzumabe”. Em todos os gráficos a curva em linha cheia é a curva de utilização do estado e a curva tracejada é a curva de utilização da Região Sudeste. A linha vermelha indica o parâmetro da Portaria SAS/MS nº73/2013.	33
Figura 4.3: Percentual da produção com trastuzumabe em relação à produção dos grupos “Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante” e “Quimioterapia com trastuzumabe”, pela habilitação das unidades de saúde, na Região Sudeste, entre janeiro de 2013 e setembro de 2016. A linha vermelha indica o parâmetro da Portaria SAS/MS nº73/2013.....	35
Figura 4.4: Percentual da produção com trastuzumabe em relação à produção dos grupos “Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante” e “Quimioterapia com trastuzumabe”, pela natureza jurídica das unidades de saúde, na Região Sudeste, entre janeiro de 2013 e setembro de 2016. A linha vermelha indica o parâmetro da Portaria SAS/MS nº73.....	36
Figura 4.5: Percentual da produção com trastuzumabe em relação à produção dos grupos “Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante” e “Quimioterapia com trastuzumabe”, pelo tipo de unidade de saúde, na Região Sudeste, entre janeiro de 2013 e setembro de 2016. A linha vermelha indica o parâmetro da Portaria SAS/MS nº73/2013.....	37

Lista de Tabelas

Tabela 4.1: Caracterização da rede de assistência quimioterápica para tratamento do câncer de mama na Região Sudeste em janeiro de 2013.....	29
Tabela 4.2: Caracterização da rede de assistência quimioterápica oferecendo tratamento com trastuzumabe na Região Sudeste em setembro de 2016.	30
Tabela 4.3: Número de casos novos e casos tratados de câncer de mama identificados, por grupo de procedimentos utilizado e por Estado, no período de janeiro de 2013 a setembro de 2016.....	39
Tabela 4.4: Número de casos novos e de casos tratados observados (O) de câncer de mama tratados que receberam tratamento com trastuzumabe e número casos de câncer de mama estimados (E) com potencial de apresentar superexpressão de HER2, entre janeiro de 2013 e setembro de 2016.	41
Tabela 4.5: Distribuição percentual dos procedimentos de quimioterapia com utilização de trastuzumabe por estado, entre janeiro de 2013 e setembro de 2016.	42
Tabela 4.6: Caracterização da produção quimioterápica para tratamento do câncer de mama pelas características das unidades de saúde.	44
Tabela 4.7: Perfil dos casos novos de câncer de mama identificados pelo grupo de procedimentos inicialmente utilizado para tratamento e por estado, entre janeiro de 2013 e setembro de 2016.	46

Lista de Quadros

Quadro 3.1: Descrição dos procedimentos de quimioterapia para tratamento do câncer de mama com código e valor de reembolso constantes na Portaria nº73/SAS/MS, de 30 de janeiro de 2013.....	21
Quadro 3.2: Variáveis selecionadas para as análises.....	22
Quadro 3.3: Descrição das variáveis que caracterizam as unidades de assistência oncológica.....	23

Lista de Abreviaturas e Siglas

APAC	Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária Brasileira
CACON	Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – 10ª Edição
CISH	Hibridização <i>in situ</i> cromogênica
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CNES	Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DAF	Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DISH	Hibridização dupla <i>in situ</i>
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FISH	Hibridização <i>in situ</i> por fluorescência
HER2	Receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
MS	Ministério da Saúde
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PIB	Produto Interno Bruto
SAS	Secretaria de Assistência à Saúde
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SIA/SUS	Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS
SISH	Hibridização <i>in situ</i> por prata
SUS	Sistema Único de Saúde
TNM	Classificação de Tumores Malignos
UICC	União Internacional Contra o Câncer
UNACON	Unidade de Assistência de Alta Complexidade

Capítulo 1

Introdução

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, foi criada pela Lei 12.401 de 28 de abril de 2011 com o intuito de assessorar o Ministério da Saúde no processo de decisão acerca da inclusão, retirada ou alteração de uma tecnologia em saúde do Sistema Único de Saúde - SUS (BRASIL, 2011a). Para isso a Comissão elabora relatórios técnicos, considerando as evidências científicas existentes para avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade, aplicabilidade da tecnologia no contexto do SUS e emite pareceres para apreciação do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – SCTIE (BRASIL, 2011b).

No período entre janeiro de 2012 e julho de 2015 foram recebidas 424 demandas relacionadas a produtos ou serviços de saúde, tendo sido incorporadas 132 novas tecnologias, com aumento anual tanto no número de demandas realizadas quanto no número de pareceres favoráveis à incorporação (RABELO *et al.*, 2015). Das 132 incorporações ocorridas nesse período, 93 foram de medicamentos e dentre esses, 29 eram produtos biológicos, representando 31% dos medicamentos incluídos no rol do SUS desde a criação da CONITEC. O termo “produto biológico” se refere a diferentes tecnologias, englobando desde vacinas até anticorpos monoclonais, possuindo como denominador comum serem constituídas por moléculas de elevado peso molecular, obtidas a partir de processos biotecnológicos com utilização de material biológico como fluidos ou tecidos (BRASIL, 2010).

O interesse da indústria farmacêutica nas drogas biológicas cresce com a expiração das patentes dos fármacos sintéticos e a dificuldade em manter a lucratividade competindo com o mercado de genéricos sem medicamentos inovadores que possuam grandes diferenciais de eficácia e segurança (TANAKA e AMORIM, 2014). Doenças crônicas e raras têm sido o foco de atenção dessa indústria, em busca de nichos com menor concorrência e dependentes do comprador institucional (seguradoras privadas ou Estado). Produtos biológicos representaram 51% do total despendido pelo governo brasileiro com medicamentos de alto custo no ano de 2016 (ROCHA, 2016). Esse foco do mercado biotecnológico também pode ser constatado pelo perfil de incorporações de

biológicos da CONITEC, no qual as áreas de oncologia e reumatologia não somente representam 25% das demandas solicitadas, mas também concentram a maioria dos biofármacos incorporados (RABELO *et al.*, 2015).

Também influenciando o crescimento desse mercado está o aumento, nas últimas décadas, do conhecimento das bases moleculares dos processos biológicos do câncer, o que permitiu uma maior compreensão da relevância de determinadas moléculas e genes no processo tumoral (HANAHAN e WEINBERG, 2011). Com base nesse conhecimento, novas tecnologias têm sido desenvolvidas, a partir de pesquisas por fármacos cada vez mais específicos, capazes de atuarem seletivamente nos sítios tumorais e cuja utilização está prevista para subgrupos de doentes, uma proposta de tratamento denominada terapia-alvo ou alvoterapia (SPECTOR e BLACKWELL, 2009). Um exemplo de terapia-alvo para tratamento de câncer é o medicamento biológico trastuzumabe, utilizado para tratamento de pacientes com câncer de mama que apresentam superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 - HER2, que está relacionado a uma maior proliferação celular e pior prognóstico da doença (BRASIL, 2013a).

Terapias que utilizam medicamentos biológicos alvo-específicos como o trastuzumabe, muitas vezes possuem a obrigatoriedade da realização de exames diagnósticos complementares antes da sua prescrição. Esses exames são essenciais para identificação dos indivíduos que fazem parte da população-alvo da terapia, evitando que pacientes sejam expostos à uma terapia não efetiva para a sua condição (JOENSUU *et al.*, 2009; SLAMON *et al.*, 2011). Portanto, deve existir um planejamento adequado quanto à disponibilização do exame para se garantir o acesso à população que se beneficiará do tratamento com o medicamento. No caso do trastuzumabe, sua utilização no SUS está ligada à realização de dois exames que identifiquem a superexpressão de HER-2. O primeiro utiliza o método de imunohistoquímica e o segundo uma variante do método de hibridização *in situ*, que pode ser por fluorescência (FISH), cromogênica (CISH) ou por prata (SISH) (BRASIL, 2013a).

A decisão de incorporação de uma nova tecnologia não encerra o monitoramento realizado sobre a mesma. Após decisão favorável quanto à incorporação é preciso avaliar a difusão e a utilização da tecnologia e faz-se necessário estudar o ciclo de vida das mesmas. Nesse contexto, o acompanhamento da utilização do medicamento trastuzumabe permitirá a análise conjunta da difusão de um medicamento associado a exames moleculares, fornecendo um interessante estudo de caso no tópico da

incorporação e utilização de novas tecnologias de alta complexidade no SUS. Este é o primeiro estudo que analisa as séries temporais de difusão de um medicamento biológico alvo específico a partir do momento da sua incorporação do SUS.

O objetivo deste trabalho é analisar o perfil de utilização do medicamento trastuzumabe para tratamento de mulheres com câncer de mama não metastático atendidas no Sistema Único de Saúde na Região Sudeste do Brasil no período de janeiro de 2013 a setembro de 2016. Isso será alcançado por meio dos seguintes objetivos específicos:

- Estudar a difusão do medicamento a partir da sua incorporação no SUS;
- Caracterizar o perfil de utilização do medicamento nos diferentes Estados;
- Caracterizar o perfil dos casos tratados.

Este trabalho está organizado em seis capítulos. No Capítulo 2 desenvolve-se a contextualização do estudo, iniciando com uma breve introdução de trabalhos anteriores sobre difusão e utilização de tecnologias em saúde, seguida por uma abordagem do agravo de saúde (câncer de mama) em relação à sua epidemiologia, estratégias terapêuticas e da rede assistencial, passando para a tecnologia avaliada (trastuzumabe) com um breve histórico da sua incorporação no exterior e no Brasil. Finalizando este capítulo, serão abordados alguns aspectos referentes ao Sistema de Informações no qual os dados do estudo foram obtidos. No capítulo 3 é apresentada a metodologia adotada e no capítulo 4 são expostos os resultados obtidos, que são discutidos no capítulo 5. No capítulo 6 são expostas as principais conclusões retiradas deste trabalho, suas implicações e sugestões de trabalhos futuros.

Capítulo 2

Fundamentação Teórica

2.1 – Difusão e Utilização de Tecnologias em Saúde

O avanço tecnológico na área da saúde tem ampliado o leque de tratamentos disponíveis. Identificar como o processo de incorporação, difusão e utilização dessas tecnologias ocorre e seus fatores determinantes pode auxiliar nas tomadas de decisão de gestores e na elaboração de políticas de saúde.

A difusão é o processo pelo qual uma inovação é transmitida entre membros de uma sociedade. Esse processo é comumente representado pela curva de difusão, uma curva sigmóide que relaciona a quantidade de adotantes de uma inovação ao longo do tempo (Figura 2.1). O formato da curva de difusão, representado pela sua inclinação, reflete os fatores que influenciam o processo de difusão de determinada inovação, que podem ser características dos atores do processo, da estrutura e ambiente onde ele ocorre e da inovação. Inicialmente o processo ocorre lentamente para então alcançar uma maior velocidade até alcançar sua difusão máxima, quando então torna-se estacionária até se tornar obsoleta (ROGERS, 1983).

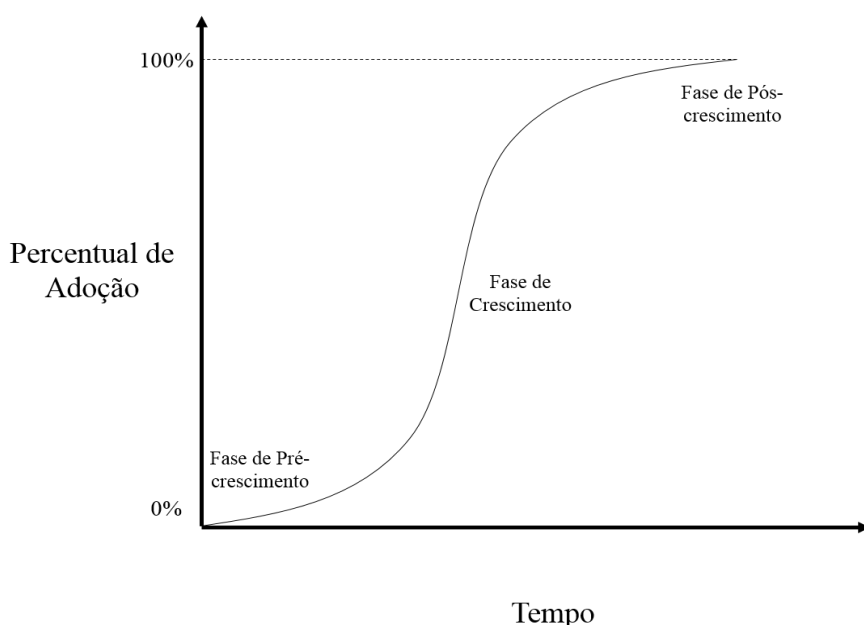


Figura 2.1: Curva de difusão em formato sigmóide

Normalmente são utilizadas metodologias quantitativas nos estudos de difusão em saúde, que variam tanto em relação à tecnologia avaliada (equipamentos, procedimentos ou medicamentos), quanto à unidade de observação utilizada para medir a difusão (doses diárias dispensadas, prescrições dispensadas, pacientes tratados, prescritores e estabelecimentos adotando a tecnologia). A seguir são apresentadas algumas das metodologias mais adotadas nos estudos de difusão e utilização de tecnologias.

Os estudos de difusão de tecnologias possuem como principal foco analisar como uma inovação se difunde ao longo do tempo. Alguns pesquisadores avaliam a difusão de uma tecnologia pela quantidade de atores (pacientes, prescritores, hospitais) que passam a utilizá-la; outros pelas quantidades de tecnologia utilizada (doses diárias definidas – DDD, exames realizados, medicamentos prescritos). Exemplos de estudos com o primeiro enfoque são os de Booth-Clibborn *et al.* (2000), que avaliaram a difusão de três tecnologias em saúde (estatinas, *stents* coronarianos e aparelhos de ressonância magnética) pelo percentual de hospitais que adotaram tais tecnologias ao longo de 17 anos; e estudo publicado em 2015 no qual a difusão de três quimioterápicos orais foi avaliada pela proporção de pacientes que anteriormente utilizavam tratamentos intravenosos e passaram a utilizar os medicamentos orais (BENJAMIN *et al.*, 2015). O estudo da difusão de uma tecnologia pela quantificação direta de sua utilização é a abordagem mais adotada pelos pesquisadores, como nos estudos que avaliaram as doses anuais de agentes trombolíticos para infarto agudo do miocárdio (COOK *et al.*, 2004; PACKER *et al.*, 2004); as quantidades anuais de exames PSA e prostatectomias radicais realizadas para detecção e tratamento de câncer de próstata (SENNFÄLT *et al.*, 2006); ou as quantidades mensais de prescrições de antipsicóticos por 1.000 habitantes (GALLINI *et al.*, 2013).

Outra vertente dos estudos de difusão busca identificar quais fatores influenciam a utilização de uma inovação na área da saúde. Podemos dividir esses fatores em quatro categorias: características do país, região ou sistema de saúde onde a inovação é incorporada; características da tecnologia; características dos hospitais ou médicos que adotam a tecnologia; e características dos pacientes que utilizam a inovação.

Dentre as características relacionadas aos países ou sistemas destacam-se: o produto interno bruto (PIB) do país e/ou a proporção do PIB que é investido em saúde (PACKER *et al.*, 2006; BREKKE *et al.*, 2014); a utilização da Avaliação de

Tecnologias em Saúde no processo de incorporação da tecnologia (PACKER *et al.*, 2006; PICHON-RIVIÈRE, 2015) e o tipo de sistema de saúde e modelos de reembolso adotados (KOZYRSKYJ *et al.*, 2007; BREKKE *et al.*, 2014, CASTRO *et al.*, 2014). Nos trabalhos publicados por Knipp *et al.* em 2004, avaliando a difusão de *stents* coronarianos nos Estados Unidos, e por Marques *et al.* em 2015, de injeções intravítreas de anti-angiogênicos em Portugal, foram identificadas diferenças regionais na difusão das tecnologias, relacionadas à distribuição da oferta de serviços de saúde.

Em relação às características da tecnologia, a percepção por parte dos médicos em relação aos benefícios adquiridos pelo seu uso e seu custo foram dois dos principais fatores associados à difusão (BOOTH-CLIBBORN *et al.*, 2000; UPCHURCH *et al.*, 2004). Estudo publicado em 2014 avaliando os processos de difusão de novas drogas para tratamento de câncer na Suécia, incluindo o trastuzumabe, verificaram uma relação positiva entre o volume de estudos publicados e a velocidade de difusão das novas terapias (JÖNSSON e WILKING, 2014)

O tipo de hospital, porte, natureza jurídica, a especialidade dos médicos e a quantidade de medicamentos e exames por paciente foram os fatores mais comumente relacionados à utilização de novas tecnologias em saúde (STEFFENSEN *et al.*, 1999; KOZYRSKYJ *et al.*, 2007; LIU *et al.*, 2011; WEN *et al.*, 2011; GARJON *et al.*, 2012). Dentre as características associadas aos pacientes se destacam a idade, raça/etnia, situação socioeconômica e gravidade da doença (KNIPP *et al.*, 2004; UPCHURCH *et al.*, 2004; KOZYRSKYJ *et al.*, 2007; PECHLIVANOGLU *et al.*, 2010; KORDA *et al.*, 2011; HERSHMAN *et al.*, 2012; MATUSHANSKY *et al.*, 2013; SPENCER *et al.*, 2013; BENJAMIN *et al.*, 2015; LOWENFELD *et al.*, 2015; UNGER *et al.*, 2015). Em relação à idade, seu efeito depende do tipo de tecnologia e do agravo à saúde tratado: nos estudos de Upchurch *et al.* (2004) e Knipp *et al.* (2004), que avaliaram a difusão de *stents* coronarianos, uma maior idade dos pacientes foi fator positivo para a maior utilização dos tratamentos; já nos estudos de Lowenfeld *et al.* (2015) e Unger *et al.* (2015), que avaliaram inovações nos tratamentos de tumores, pacientes mais idosos estiveram associados a uma menor difusão ou mesmo não acesso às novas tecnologias. Victora *et al.* (2000), avaliando populações no Brasil, observou que inovações são disponibilizadas mais rapidamente para a população com maior poder aquisitivo, aumentando a inequidade entre os ricos e pobres até o momento em que a inovação se torna disponível para a parcela com menor poder socioeconômico.

A literatura disponível sobre difusão de medicamentos nos países em desenvolvimento ainda é escassa, como observado por Lanjouw (2005), Berndt *et al.* (2007), Loureiro *et al.* (2007) e Vakratsas e Kolsarici (2008). Slade e Anderson (2001) avaliaram a relação entre a renda per capita e a difusão de tecnologias de saúde nos países pertencentes à Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico–OCDE, entre 1975 e 1995, verificando que a influência da renda per capita sobre a velocidade de difusão decresce ao longo do tempo, sendo fator importante na velocidade de adoção, ou seja, os países com maior renda adotam mais cedo as novas tecnologias. Desiraju *et al.* (2004) também verificaram as diferenças na velocidade de difusão entre países desenvolvidos e em desenvolvimento, observando que aqueles em desenvolvimento não somente possuem menor velocidade de difusão como também menor penetração das tecnologias inovadoras. Free (2004) publicou trabalho de revisão buscando identificar as barreiras que afetam o desenvolvimento e difusão de tecnologias em países em desenvolvimento. Dentre os principais obstáculos relatados estão as menores margens de lucro, barreiras regulatórias e características organizacionais dos sistemas de saúde. Viana e Silva (2010) avaliaram qualitativamente os fatores que influenciaram a difusão da tomografia por emissão de pósitrons (PET) dentre operadoras e estabelecimentos de saúde privados no Brasil, identificando que os principais fatores são organizacionais e financeiros. Outro estudo com foco nos fatores que influenciam na difusão de inovações no Brasil foi o de Klein *et al.* (2011), que buscaram propor articulações entre as políticas públicas elaboradas para incentivo à inovação, incorporação e difusão de tecnologias em saúde.

Machado-Alba *et al.* (2015) avaliaram a difusão de diversos novos medicamentos no sistema de saúde da Colômbia, comparando os gastos de sua utilização com os decorrentes das tecnologias anteriormente incorporadas para tratamento das mesmas enfermidades ao longo de dois anos. Enquanto a utilização dos novos medicamentos cresceu 830%, o custo de sua introdução foi um aumento de 61,7% nos gastos. Mais recentemente, estudo publicado em 2016 propôs uma metodologia para identificar os fatores que influenciam as taxas de difusão (calculadas como a proporção de pacientes utilizando o medicamento entre todos os diagnosticados com a doença) em diferentes regiões e estados do Brasil. Dentre os fatores identificados estavam principalmente os relacionados a características dos medicamentos (número de medicamentos competidores, utilização em combinação com outros medicamentos, custo anual por paciente e percepção de inovação dentre os prescritores). Dentre as

características organizacionais da rede de atenção a única que se verificou relevante foi a região de residência do paciente, representativa da desigualdade na oferta dos serviços de saúde entre as regiões do país. O estudo destacou a necessidade de mais estudos voltados para a difusão de tecnologias inovadoras no âmbito do SUS e nos seus determinantes (SCHNEIDERS *et al.*, 2016).

2.2 – Câncer de mama

2.2.1 – Epidemiologia da doença

O câncer de mama é a neoplasia de maior incidência e mortalidade em mulheres, tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento. Em 2012 foram esperados 1,67 milhões de novos casos e 500 mil óbitos no mundo todo. Apesar da sua elevada incidência, caso seja detectado nos estágios iniciais e tratado precocemente, possui prognóstico favorável, com uma sobrevida em cinco anos de 85% nos países desenvolvidos (FERLAY *et al.*, 2015). No Brasil, para o biênio 2016-2017 são estimados cerca de 58 mil novos casos de câncer de mama, 30 mil concentrados na Região Sudeste do país, com risco de 56,20 casos para cada 100 mil mulheres e sobrevida em cinco anos de 80% (INCA, 2015).

Dentre os fatores de risco já identificados para o câncer de mama, a idade é o principal (BRASIL, 2015a). Dentre os outros fatores de risco estão incluídos menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, uso de anticoncepcionais orais, menopausa tardia e utilização de terapia de reposição hormonal, histórico familiar da doença, alta densidade de tecido mamário, obesidade, urbanização, elevação do status socioeconômico, dentre outros (KELSEY *et al.*, 1993; INCA 2010; SIEGEL *et al.*, 2012).

No Brasil, existem programas de rastreamento e detecção precoce dos casos de câncer de mama. É indicado para as mulheres a partir dos 40 anos o exame clínico anual das mamas e para as mulheres de 50 a 69 anos a realização da mamografia bilateral a cada dois anos (BRASIL, 2015a). Após a suspeita inicial, seja por um método de detecção precoce ou pelo exame físico, uma biópsia da lesão deve ser realizada, para confirmação do diagnóstico por exame histopatológico.

2.2.2 – Classificações do câncer de mama

Neste item são abordadas três classificações adotadas para o câncer de mama. A classificação dos diferentes tipos de câncer de mama permite uma melhor orientação do tratamento e prognósticos. Diversos sistemas são utilizados em conjunto para descrever um caso de câncer de maneira que seja possível conhecer sua extensão e compreender seu comportamento, selecionar a terapêutica mais adequada para o tratamento, prever prováveis complicações e estimar seu prognóstico (BRASIL, 2015a). A seguir alguns dos sistemas de classificação são descritos.

a) Classificação segundo a CID-10

De acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) (OMS, 2008) as neoplasias malignas de mama estão inseridas no capítulo II e podem receber os códigos de C50.0 a C50.9 de acordo com a sua localização:

C50: Neoplasia maligna da mama

C50.0 Neoplasia maligna do mamilo e aréola

C50.1 Neoplasia maligna da porção central da mama

C50.2 Neoplasia maligna do quadrante superior interno da mama

C50.3 Neoplasia maligna do quadrante inferior interno da mama

C50.4 Neoplasia maligna do quadrante superior externo da mama

C50.5 Neoplasia maligna do quadrante inferior externo da mama

C50.6 Neoplasia maligna da porção axilar da mama

C50.8 Neoplasia maligna de mama com lesão invasiva

C50.9 Neoplasia maligna da mama, não especificado.

b) Estadiamento

A definição do estágio do câncer (estadiamento) determina a extensão do tumor no órgão primário acometido, além de definir se existem metástases à distância. O estadiamento é um dos fatores considerados no momento do planejamento do tratamento (BRASIL, 2015a).

O Sistema de classificação do câncer de mama mais aceito e utilizado é o da União Internacional Contra o Câncer (UICC), denominado Classificação de Tumores Malignos (TNM), que se baseia em três componentes principais: tamanho ou volume do

tumor primário (representado pela letra T, com subcategorias variando de T0 a T4), a condição dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza (representado pela letra N a variando de N0 a N3) e presença ou ausência de metástases a distância (representado pela letra M, M0 indicando ausência e M1 presença de metástases). A letra X é utilizada quando o componente não pode ser avaliado. (BRASIL, 2015a).

A partir da combinação das subcategorias dos componentes T, N e M são definidos os estádios do câncer de mama, que expressam a evolução da doença. Os estádios variam de 0 (carcinoma *in situ*) até IV (presença de metástase) e os estádios III e IV indicam doença avançada. A seguir está a descrição dos estádios segundo a UICC:

Estádio 0 – carcinoma *in situ*;

Estádio I – invasão local inicial;

Estádio II - tumor primário limitado ou invasão linfática regional mínima;

Estádio III - tumor local extenso ou invasão linfática regional extensa;

Estádio IV - tumor localmente avançado ou presença de metástase.

c) Classificação Molecular

Outra classificação dos tumores de mama que auxiliam na definição da estratégia terapêutica a ser adotada é a molecular, que pode ser definida pela técnica de *microarray* de DNA (PEROU *et al.*, 2000) ou por aproximações dessa classificação, realizadas por meio de imunohistoquímica (GOLDHIRSCH *et al.*, 2011). A classificação segundo o perfil imunohistoquímico é baseada na avaliação dos receptores de estrogênio (RE) e progesterona (RP), da superexpressão de HER2 e do índice de proliferação celular Ki67, que é um marcador de proliferação celular. De acordo com os diferentes fenótipos, os tumores podem ser classificados em cinco subtipos: luminal A, luminal B, luminal B HER2 positivo, triplo negativo e HER2 superexpresso (GOLDHIRSCH *et al.*, 2011).

O subtipo luminal A é o mais frequente, correspondendo a cerca de 30% a 40% dos tumores. Tipicamente esses tumores apresentam grande quantidade de células com presença de receptores hormonais de estrogênio (RE) e progesterona (RP) e é observada a ausência de superexpressão de HER2. Os tumores de subtipo luminal A são sensíveis a hormonioterapia (PRAT e PEROU, 2011). Essas características o tornam o subtipo molecular com o melhor prognóstico.

O subtipo luminal B se origina de células ricas em RE, como o subtipo luminal A, porém a proporção de RP nas células pode ser alta ou baixa. O HER2 pode ser detectado em alguns tumores. Os tumores tipo luminal B apresentam maior grau histopatológico e, portanto, pior prognóstico. Correspondem a 20% a 30% dos carcinomas de mama (SORLIE *et al.*, 2001; PRAT e PEROU, 2011).

Os tumores classificados como triplo negativos correspondem de 15% a 20% dos tumores de mama. Caracterizam-se por apresentarem baixa expressão de receptores de estrogênio, progesterona e de HER2 (PRAT e PEROU, 2011). Quanto aos tumores classificados como HER2 positivos, que correspondem a cerca de 20% dos carcinomas de mama, seu perfil está associado a uma maior agressividade clínica e ocorrência de metástases (COATES *et al.*, 2000).

O conhecimento detalhado dos subtipos moleculares do câncer de mama não somente auxilia na obtenção de um melhor prognóstico da doença, mas também possui fundamental relevância na definição do esquema terapêutico a ser utilizado (CIRQUEIRA *et al.*, 2011).

2.2.3 – Tratamento

A estratégia terapêutica adotada para o tratamento do câncer de mama é definida de acordo com diferentes fatores dentre esses, a idade, a localização do tumor, estadiamento e fatores histopatológicos, moleculares (como a superexpressão de HER2) e genéticos (BRASIL, 2015a). Apesar do diagnóstico precoce da doença ter papel importante no prognóstico favorável, também é fundamental que uma vez identificada a neoplasia, os pacientes tenham acesso à terapia adequada, seja ela cirúrgica, radioterápica ou quimioterápica. Em 30 de setembro de 2015 foi publicada a Portaria nº 1008/SAS/MS, que aprovou as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama (BRASIL, 2015a).

De acordo com estas diretrizes, o tratamento do câncer de mama deve ser realizado em múltiplas etapas que envolvem diferentes modalidades terapêuticas como a cirurgia e radioterapia, para tratamento loco-regional, e a quimioterapia e hormonioterapia para o tratamento sistêmico (BRASIL, 2015a).

O tratamento cirúrgico é a principal opção terapêutica do câncer de mama em estágio inicial, incluindo a intervenção nas mamas e axila (BRASIL, 2015a). A cirurgia tem evoluído para se tornar menos agressiva e invasiva, levando-se em conta o fator

estético sem comprometer a curabilidade das pacientes (TURNER *et al.*, 1981). Tratamento local do tumor, a radioterapia pode ser aplicada a partir de uma fonte externa ou de uma fonte interna e deve ser utilizada em todas as pacientes submetidas à cirurgia conservadora.

Para o tratamento sistêmico do câncer de mama as modalidades existentes são a quimioterapia e a hormonioterapia. A quimioterapia foi introduzida na década de 50 como opção terapêutica para os tumores sólidos, baseada no uso de substâncias como agentes alquilantes, inibidores mitóticos, agentes antimetabólicos e antibióticos. O tratamento quimioterápico provoca diversos efeitos colaterais nos pacientes por serem pouco seletivos e de ação citotóxica, liberando substâncias que promovem a morte celular (BECKER, 2015). A hormonioterapia é indicada para pacientes cujos tumores possuem receptores para estrogênio ou progesterona e utiliza antagonistas dos hormônios estimulantes do crescimento tumoral. A terapia sistêmica do câncer de mama se divide nas finalidades neoadjuvante (prévia ao tratamento local), adjuvante (utilizada após o tratamento local do tumor) ou paliativa (em casos de doença metastática). Pacientes em tratamento do câncer de mama devem ter sua resposta terapêutica avaliada periodicamente, por exames de imagem nos sítios da doença a cada 6-12 semanas após o início do tratamento quimioterápico (BRASIL, 2015a).

A caracterização na discriminação das proteínas fornece novos marcadores úteis não somente para o diagnóstico, prognóstico e monitoramento dos tumores como também para o desenvolvimento de novos alvos moleculares para as drogas antitumorais (BERTUCCI *et al.*, 2006). Nesse contexto, novos medicamentos foram desenvolvidos, voltados para atuarem em sítios específicos presentes nas células tumorais, como o receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2), o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e a cinase ciclina-dependente (CDK) dentre outros, tornando a terapia-alvo uma área em expansão na terapêutica oncológica (BOURDEANU e LUU, 2014).

Membro da família de tirosina quinases do fator de crescimento epidérmico humano EGFR (composta por HER1, HER2, HER3 e HER4), o HER2 atua na regulação da proliferação celular e diversos estudos identificaram associação entre sua amplificação (aumento do número de genes HER2) ou sua superexpressão (aumento do número de proteínas HER2 na superfície celular) e um perfil mais agressivo e de pior prognóstico da doença (SLAMON *et al.*, 1987, ROSS *et al.*, 2009). Desde então, diversos estudos procuraram estabelecer a relação entre a amplificação do gene e a

superexpressão do receptor com o subtipo de câncer de mama e seu impacto no prognóstico da doença. Também tem sido objeto de debate o melhor método diagnóstico: o imunohistoquímico, capaz de quantificar o receptor na superfície celular tumoral; ou os métodos de hibridização *in situ*, capazes de identificar a amplificação da expressão do gene. A amplificação do gene varia com o subtipo de câncer, ocorrendo em aproximadamente 15 – 25% dos casos de câncer de mama (SLAMON *et al.*, 2001; ROSS *et al.*, 2009; KRISHNAMURTI *et al.*, 2014).

Dentre os medicamentos desenvolvidos para atuarem como antagonistas do HER2 estão o trastuzumabe, o pertuzumabe e mais recentemente o ado-trastuzumabe emtansine. Novas terapias-alvo, voltadas para atuarem em mais de um sítio também foram desenvolvidas, como o lapatinibe, que age como inibidor do HER1 e HER2 (BOURDEANU e LUU, 2014).

2.2.4 – A rede de assistência quimioterápica para o câncer de mama no SUS

A crescente demanda populacional por atendimento oncológico no Brasil teve a primeira resposta organizada na Portaria SAS/MS nº170 de 17 de dezembro de 1993, que instituiu as condições mínimas para o credenciamento de hospitais que realizavam procedimentos de alta complexidade para o tratamento de câncer (BRASIL, 1993). Nessa Portaria os estabelecimentos de saúde foram categorizados como “Centro de Referência I (CRI)” ou “Centro de Referência II (CRII)”, sendo os primeiros hospitais especializados, cuja atuação era prioritariamente voltada para o diagnóstico e tratamento de quaisquer tipos de neoplasias.

Cinco anos depois era viria a ser revogada pela publicação da Portaria SAS/MS nº 3.535 de 2 de setembro de 1998, que enfatizou a importância de se fornecer uma assistência integral para os usuários, obtida por meio da integração dos serviços oncológico sem uma rede hierarquizada (BRASIL, 1998). A Portaria nº 3.535/1998 também reclassificou as unidades habilitadas a realizarem atendimento de alta complexidade em oncologia, criando uma nova rede hierarquizada de “Centros de Alta Complexidade na Área em Oncologia (CACON)”: CACON I (hospitais gerais que realizavam diagnóstico e tratamento das neoplasias mais frequentes no Brasil); CACON II (instituições voltadas prioritariamente para o controle do câncer com ações de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento das neoplasias mais frequentes); e CACON

III (voltadas exclusivamente para o controle de todas as neoplasias). No Anexo II da Portaria constava a estimativa anual de novos casos de câncer e a necessidade de serviços para cada região do país, no qual considerava-se necessário um CACON para cada 550.000 habitantes (BRASIL, 1998).

A Política Nacional de Atenção Oncológica (BRASIL, 2005a), revogada pela Portaria GM/MS nº874 de 16 de maio de 2013 (BRASIL, 2013b), tinha dentre seus principais objetivos: a organização de linhas de cuidado que envolvessem todos os níveis de atenção (básica e especializada, de média e alta complexidades) e de atendimento (desde a promoção até os cuidados paliativos), constituindo redes hierarquizadas e organizadas visando a garantia ao acesso e ao atendimento integral. A Rede de Atenção Oncológica do Câncer de Mama foi instituída pela Política Nacional de Atenção Oncológica e tem como cerne a compreensão de que as ações de prevenção e a organização do tratamento devem ser se adequar às realidades regionais. Com a Portaria SAS/MS nº 741 de 19 de dezembro de 2005 (BRASIL, 2005b) foram estabelecidas novas normas e critérios para a habilitação na alta complexidade na Rede de Atenção Oncológica. Atualmente a Rede de Atenção Oncológica de alta complexidade é composta por estabelecimentos de saúde que podem possuir as seguintes habilitações (BRASIL, 2014): Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia - CACON, CACON com Serviço de Oncologia Pediátrica, Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia - UNACON, UNACON com Serviço de Radioterapia, UNACON com Serviço de Hematologia, UNACON com Serviço de Oncologia Pediátrica, UNACON Exclusiva de Hematologia, UNACON Exclusiva de Oncologia Pediátrica, Serviço de Radioterapia de Complexo Hospitalar e Hospital Geral com Cirurgia de Câncer de Complexo Hospitalar. A seguir destacamos as principais características dos CACON e UNACON:

- Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON): hospitais habilitados para oferecer assistência especializada de alta complexidade para diagnóstico e tratamento das neoplasias mais prevalentes no Brasil;
- Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON): hospitais habilitados para o diagnóstico e tratamento de alta complexidade de todos os tipos de neoplasias;

Em janeiro de 2013, a Rede de Atenção Oncológica no Brasil possuía 44 hospitais habilitados como CACON, 297 hospitais habilitados como UNACON e 20 hospitais gerais com cirurgia oncológica em todo o País. A Região Sudeste concentrava 22 das unidades habilitadas como CACON e 143 dos UNACON (DATASUS, 2016).

2.3 – Trastuzumabe

2.3.1 – Aspectos farmacológicos

O medicamento biológico trastuzumabe (nome comercial Herceptin®) foi o primeiro quimioterápico alvo-específico aprovado para o tratamento de câncer de mama em pacientes com superexpressão do HER2 (SLAMON *et al.*, 2011). Trastuzumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado, que atua inibindo a amplificação do HER2, cujo aumento na expressão ocorre em uma parcela dos indivíduos com câncer de mama. Após se ligar à alvos específicos presentes no domínio extracelular do HER2, o trastuzumabe induz a apoptose das células tumorais que superexpressam HER2, reduzindo sua proliferação (BURSTEIN, 2005).

No início de 2000 foi demonstrado que o trastuzumabe em poliquimioterapia aumentou a sobrevivência de pacientes com câncer de mama metastático HER2 positivo (SLAMON *et al.*, 2001) e em 2005 estudos clínicos controlados e randomizados testaram o uso de trastuzumabe em terapia adjuvante, resultando em redução de 50% do risco de recorrência de doença HER2 positiva (PICCART-GEBHART *et al.*, 2005; ROMOND *et al.*, 2005; JOENSUU *et al.*, 2009).

Durante os estudos clínicos controlados para tratamento de câncer de mama foi observado o desenvolvimento de cardiotoxicidade em pacientes que realizavam trastuzumabe em monoterapia ou faziam uso concomitante de antraciclinas. Essa cardiotoxicidade, no entanto, é reversível com a interrupção do tratamento (SLAMON *et al.*, 2001).

Apesar do seu significativo impacto no desfecho dos tumores, o desenvolvimento de resistência ao trastuzumabe é comum. Durante testes clínicos, Vogel *et al.* (2002) observaram que 74% dos pacientes com câncer de mama metastático com HER2 positivo não apresentaram resposta ao uso de monoterapia com trastuzumabe como primeira linha de tratamento. Resultados de testes clínicos identificaram que 50% dos

indivíduos não responderam ao uso de trastuzumabe em poliquimioterapia (SLAMON *et al.*, 2001).

2.3.2 – Incorporação do trastuzumabe no SUS

Após seu lançamento em 1999, inicialmente com indicação aprovada para utilização em casos de câncer de mama metastático, o trastuzumabe foi alvo de diversas Avaliações de Tecnologias em Saúde (ATS) voltadas para avaliar as evidências de sua eficácia em diferentes esquemas terapêuticos.

No caso dos países da União Européia isso ocorreu porque embora desde 1995 os países do bloco tenham adotado um procedimento centralizado para autorização de medicamentos, por meio da *European Medicines Agency* (EMA), as decisões sobre incorporação nos sistemas de saúde e reembolso são de responsabilidade de cada país (ADES *et al.*, 2014). Na União Européia o trastuzumabe recebeu aprovação para comercialização para tratamento do câncer de mama com superexpressão de HER2 metastático em 28 de agosto de 2000. Em 22 de maio de 2006 essa autorização foi estendida para o tratamento do câncer de mama com superexpressão de HER2 em terapia adjuvante para casos em estágio inicial da doença (ADES *et al.*, 2014).

No Reino Unido o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) em 2002 publicou sua primeira recomendação para o uso de trastuzumabe no tratamento do câncer de mama localmente avançado ou metastático (estádios III ou IV, respectivamente) com superexpressão de HER2 (NICE, 2002). Posteriormente, em 2006, foi publicado o protocolo para o uso do trastuzumabe nos casos em estágio inicial da doença (MAYOR, 2006).

No Canadá o trastuzumabe foi aprovado em agosto de 1999 para tratamento de câncer de mama metastático. O financiamento público do medicamento para tratamento do câncer em estágio inicial foi aprovado em algumas províncias do país em 2005, um ano antes da aprovação no Reino Unido, em parte baseado na publicação dos estudos clínicos randomizados e controlados no mesmo ano, mas também influenciado pela pressão pública (ABELSON e COLLINS, 2009).

O investimento na produção de inovações em saúde no Brasil ainda é restrito a um nicho pequeno de itens, como vacinas, hemoderivados e alguns fármacos e equipamentos, tornando o país um grande importador de tecnologias para a saúde, provenientes de indústrias com sede em países desenvolvidos. O impacto disso é observado não somente no custo mais elevado para a incorporação dessas tecnologias

como também no maior tempo para sua disponibilização no Sistema Único de Saúde (DUARTE, 2011).

O trastuzumabe foi registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária Brasileira (ANVISA) em 1999, porém sua incorporação no Sistema Único de Saúde apenas ocorreu em janeiro de 2013, para tratamento de pacientes com câncer de mama não metastático com HER2 positivo (BRASIL, 2013a), baseado em dois pareceres favoráveis da CONITEC de 2012, sendo incluído na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS, a partir da publicação da Portaria nº73/SAS/MS, de 30 de janeiro de 2013, que definiu o protocolo da sua utilização no SUS. Os dados a seguir são provenientes desse protocolo (BRASIL, 2013a).

A aquisição do trastuzumabe é realizada de forma centralizada pelo Ministério da Saúde por meio da DAF/SCTIE, que repassa o medicamento para as Secretarias Estaduais de Saúde, em quantidade definida pelas informações fornecidas pelas Secretarias Estaduais sobre o número de pacientes em tratamento e demanda de consumo.

Para a primeira autorização de uso do trastuzumabe deve-se anexar comprovação da superexpressão tumoral de HER2, identificada por exame imunohistoquímico com resultado de duas cruzes e confirmada por exame molecular (FISH, CISH ou SISHI) com intensidade de duas ou três cruzes. Caso o resultado do exame histoquímico seja de três cruzes, a utilização de trastuzumabe será aprovada sob a condição de apresentar-se resultado de exame molecular com três cruzes em um prazo de até três meses.

Além da superexpressão do HER2 o carcinoma deve possuir classificação igual ou superior a T1b (tumor com mais de 0,5 e até 1 cm em sua maior dimensão) e os pacientes devem estar aptos a receber ao pelos quatro ciclos de quimioterapia com antraciclina ou taxano, não possuírem doença cardíaca sintomática e fração de ejeção cardíaca de no mínimo 55% demonstrada no mês anterior ao início do tratamento com trastuzumabe.

De acordo com a Portaria SAS/MS nº73/2013 (BRASIL, 2013a), os procedimentos com utilização de trastuzumabe não devem ultrapassar 30% do total de procedimentos de quimioterapia para câncer de mama realizados. Caso esse quantitativo seja ultrapassado será incluída advertência no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS – SIA/SUS.

2.4 – Bases de dados da assistência oncológica no SUS

O Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS – SIA/SUS reúne dados da produção dos estabelecimentos de saúde, para a efetivação do reembolso pelos serviços prestados no SUS. Esse sistema possui cobertura populacional e seu potencial como fonte de dados secundários para a avaliação de indicadores de utilização de medicamentos ou programas já foi explorado em diversos estudos (MOURA *et al.*, 2009, 2014; AGUIAR *et al.*, 2013; SOARES e SILVA, 2013).

Um dos subsistemas do SIA/SUS é a Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC), que possui informações dos procedimentos de alta complexidade. Procedimentos de alta complexidade devem ter sua autorização solicitada previamente pelo estabelecimento de saúde, a partir do preenchimento de laudo médico para emissão da APAC pelo estabelecimento, que deve ser encaminhado para o órgão autorizador. São analisadas falhas no preenchimento das informações e se existem inconsistências entre o procedimento solicitado e o diagnóstico do paciente. Caso a solicitação for considerada adequada, o procedimento é autorizado e a APAC é emitida. Posteriormente, os procedimentos autorizados devem ser faturados pelos estabelecimentos de saúde (BRASIL, 2015b). Essa autorização é geralmente válida por três competências ou meses. Passado esse prazo deve-se solicitar nova autorização. Assim, uma APAC pode representar até três registros no SIA/SUS e um mesmo paciente pode realizar vários procedimentos, gerando diversas APACs ao longo de um mesmo ano e resultando em múltiplos registros para o mesmo indivíduo (BRASIL, 2015b; SOARES e SILVA, 2013). A APAC contém tanto informações financeiras e administrativas dos procedimentos como também dados relacionados aos pacientes, como idade, sexo, raça, município de residência, diagnóstico, estadiamento do tumor e procedimento realizado. A privacidade do paciente é garantida pela codificação do número do Cartão Nacional de Saúde.

Capítulo 3

Materiais e Métodos

3.1 – Obtenção e preparação dos dados

Os dados para realização deste estudo foram obtidos a partir do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS os quais podem ser acessados no sítio eletrônico do Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Foram coletados especificamente os dados referentes às APAC de quimioterapia registradas no sistema, no período de janeiro de 2013 até setembro de 2016, nos estados da região Sudeste do Brasil.

Estes são dados secundários, de livre acesso, que não permitem a identificação dos usuários dos serviços de saúde. Portanto, sua utilização dispensa a autorização de Comitê de Ética em Pesquisa, em conformidade com a Resolução CNS 466/12, artigo XIII.3 e a Resolução CNS 510/16, parágrafo único, incisos II, III e V (BRASIL, 2012; 2016).

Informações adicionais relacionadas aos estabelecimentos de saúde onde foram realizados os tratamentos de quimioterapia para câncer de mama foram obtidas no sítio do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde – CNES (<http://cnes.datasus.gov.br/>). Informações relativas às estimativas de novos casos de câncer de mama foram obtidas das publicações do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA.

3.1.1 – Seleção dos registros de procedimentos de quimioterapia para câncer de mama feminina

Para cada estado foi obtido um conjunto de 45 arquivos de dados, cada um contendo os registros das APACs de quimioterapia faturadas em um mês específico do período de estudo. Os arquivos estavam compactados, procedendo-se sua descompactação para o formato *data base file* (.dbf), por meio do software TABWIN (versão 3.6b), disponibilizado gratuitamente no sítio do DATASUS.

Após a descompactação, foi utilizado o software estatístico R (versão 3.5.2) para a seleção dos registros referentes aos procedimentos de quimioterapia realizados para o tratamento de mulheres com câncer de mama. Para a seleção dos registros foram

utilizadas as seguintes variáveis:

- AP_SEXO: indica o sexo do paciente tratado;
- AP_CIDPRI: indica o código da doença tratada, pelo Código Internacional de Doenças (CID-10);
- AP_PRIPAL: indica o código do procedimento segundo a Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

A Figura 3.1 mostra as etapas realizadas para a seleção dos registros. Os arquivos mensais foram agrupados para a criação de quatro arquivos, cada um contendo os registros das APACs faturadas em cada estado durante o período.

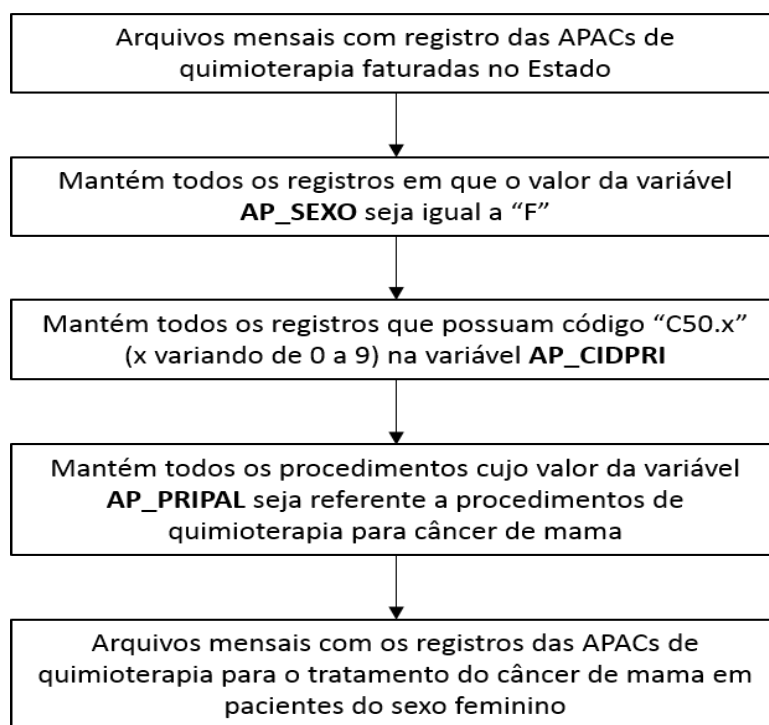


Figura 3.1: Etapas da seleção dos registros referentes à quimioterapia para tratamento de câncer de mama de pacientes do sexo feminino

Na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>) estão descritos os 19 diferentes procedimentos de quimioterapia destinados ao tratamento do câncer de mama. Esses 19 procedimentos foram separados em quatro grupos, denominados grupos de procedimentos: Hormonioterapia, Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, Quimioterapia com trastuzumabe e Quimioterapia paliativa. Os códigos, descrição e valor de reembolso dos procedimentos estão discriminados no Quadro 3.1.

Quadro 3.1: Descrição dos procedimentos de quimioterapia para tratamento do câncer de mama com código e valor de reembolso constantes na Portaria nº73/SAS/MS, de 30 de janeiro de 2013.

Grupo de procedimento	Código do procedimento	Sigla	Descrição do procedimento	Valor reembolsado pelo procedimento
Hormonioterapia	03.04.04.019-3	HmIII-neo	Hormonioterapia neoadjuvante estágio III	R\$79,75
	03.04.05.004-0	HmI-adj	Hormonioterapia adjuvante estágio I	R\$79,75
	03.04.05.012-1	HmII-adj	Hormonioterapia adjuvante estágio II	R\$79,75
	03.04.05.011-3	HmIII-adj	Hormonioterapia adjuvante estágio III	R\$79,75
	03.04.02.034-6	Hm1-pal	Hormonioterapia paliativa 1ª linha	R\$79,75
	03.04.02.033-8	Hm2-pal	Hormonioterapia paliativa 2ª linha	R\$301,50
Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante	03.04.04.002-9	QmIII-neo	Quimioterapia neoadjuvante estágio III	R\$1400,00
	03.04.05.013-0	QmI-adj	Quimioterapia adjuvante estágio I	R\$800,00
	03.04.05.007-5	QmII-adj	Quimioterapia adjuvante estágio II	R\$800,00
	03.04.05.006-7	QmIII-adj	Quimioterapia adjuvante estágio III	R\$571,00
Quimioterapia com trastuzumabe	03.04.04.018-5	PqIII-neo	Poliquimioterapia neoadjuvante estágio III HER2 positivo	R\$1400,00
	03.04.05.026-1	PqI-adj	Poliquimioterapia adjuvante estágio I HER2 positivo	R\$571,00
	03.04.05.027-0	PqII-adj	Poliquimioterapia adjuvante estágio II HER2 positivo	R\$800,00
	03.04.05.028-8	PqIII-adj	Poliquimioterapia adjuvante estágio III HER2 positivo	R\$800,00
	03.04.05.029-6	MqI-adj	Monoquimioterapia adjuvante estágio I HER2 positivo	R\$34,10
	03.04.05.030-0	MqII-adj	Monoquimioterapia adjuvante estágio II HER2 positivo	R\$34,10
	03.04.05.031-8	MqIII-adj	Monoquimioterapia adjuvante estágio III HER2 positivo	R\$34,10
Quimioterapia paliativa	03.04.02.013-3	Qm1-pal	Quimioterapia paliativa 1ª linha	R\$1700,00
	03.04.02.014-1	Qm2-pal	Quimioterapia paliativa 2ª linha	R\$2378,90

Fonte: SIGTAP, 2016.

3.1.2 – Seleção das variáveis

Os arquivos mensais originais eram constituídos por 63 variáveis, contendo informações do procedimento realizado, do caso clínico tratado e do estabelecimento de saúde onde o tratamento ocorreu. Destas, foram selecionadas 10 variáveis as quais são descritas no Quadro 3.2. Ao banco de dados também foram incorporadas sete novas variáveis, para a caracterização da assistência oncológica (Quadro 3.3).

Quadro 3.2: Variáveis selecionadas para as análises

Variável no SIA-SUS	Descrição da variável
Características do procedimento	
AP_CMP	Ano e mês de realização do procedimento
AP_PRIPAL	Código do procedimento, definido na tabela SUS
Características das Unidades de Saúde	
AP_CODUNI	Código Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES)
AP_UFMUN	Unidade federativa e município onde o estabelecimento de saúde está localizado
Características dos casos clínicos	
AP_NUIDADE	Idade do paciente
AP_RACACOR	Cor/raça do paciente
AP_MUNPCN	Unidade federativa e município de residência do paciente
AQ_ESTADI	Estádio do caso de câncer
AQ_DTIDEN	Data de identificação patológica do caso
AQ_DTINTR	Data de início do tratamento solicitado

Fonte: DATASUS, 2016.

3.1.3 – Identificação dos casos de câncer tratados e criação dos arquivos com registros dos casos de câncer

Buscou-se identificar quantos casos novos de câncer de mama feminina receberam tratamento quimioterápico em cada estado no período analisado. A primeira etapa foi excluir todos os registros que possuíam data de identificação do câncer (variável AQ_DTIDEN) anterior à 1º de janeiro de 2013. Após essa etapa, de 2.532.225 registros o banco de dados passou a ter 878.144 registros. A segunda etapa foi identificar o caso de câncer, o que foi realizado a partir da vinculação de todos os registros que possuíam o mesmo número criptografado do Cartão Nacional de Saúde (variável AP_CNPCN) e a mesma data de identificação do câncer.

Quadro 3.3: Descrição das variáveis que caracterizam as unidades de assistência oncológica.

Variável e descrição	Tipo de variável (Categorias)
<p>Habilitação Descrição: indica a habilitação na atenção especializada em oncologia da unidade de saúde que faturou a APAC. Método: identificação na ficha do estabelecimento disponibilizada no sítio eletrônico do CNES da Habilitação da unidade na competência em que iniciou a utilização do trastuzumabe.</p>	<p>Catórica (UNACON, CACON)</p>
<p>Natureza Jurídica Descrição: indica a natureza jurídica da entidade que gerencia, dirige ou administra o estabelecimento de saúde que faturou a APAC. Método: identificação no sítio eletrônico do CNES da natureza jurídica do estabelecimento na competência em que iniciou a utilização do trastuzumabe. As unidades cuja Natureza Jurídica era “Entidades Empresariais” ou “Entidades sem Fins Lucrativos” foram agrupadas na categoria “Administração Privada”.</p>	<p>Catórica (Administração Pública, Administração Privada)</p>
<p>Tipo de Unidade Descrição: separa os estabelecimentos de saúde em três grupos: os hospitais especializados em tratamento oncológico, os hospitais gerais e os hospitais de ensino. Método: para identificação dos hospitais gerais e especializados foram utilizadas as informações no sítio eletrônico do CNES, nos campos “Tipo de Estabelecimento”. Os hospitais de ensino foram aqueles cujo valor no campo “Atividade ensino/pesquisa” era “Hospital de Ensino” ou Unidade Universitária”.</p>	<p>Catórica (Geral, Especializado, Ensino)</p>
<p>Grupo de procedimento Descrição: classifica os registros de acordo com o grupo ao qual o procedimento utilizado pertence: Hormonioterapia, Quimioterapia paliativa, Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, Quimioterapia com trastuzumabe. Método: classificação de acordo com o valor da variável AP_PRIPAL e o Quadro 1.</p>	<p>Catórica (Hormonioterapia, Paliativa, Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante sem trastuzumabe, Trastuzumabe)</p>
<p>Estado Descrição: indica a Unidade Federativa no qual a APAC foi faturada. Método: o estado foi identificado pela variável AP_UFMUN.</p>	<p>Catórica (Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo)</p>
<p>Município Descrição: identifica se o município onde está localizado o estabelecimento de saúde é o mesmo município de residência do paciente tratado. Método: cruzamento dos valores das variáveis AP_UFMUN e AP_MUNPCN.</p>	<p>Catórica (Igual, Diferente)</p>
<p>Número de procedimentos diferentes Descrição: indica a quantidade de diferentes procedimentos utilizados para tratar um mesmo caso. Método: cruzamento das variáveis AP_CNPCN e AP_PRIPAL para identificação dos diferentes códigos de procedimentos associados a um mesmo Cartão Nacional do SUS criptografado.</p>	<p>Numérica</p>

Fonte: CNES, 2016.

Uma vez reconhecidos todos os registros de APAC relacionados a um mesmo caso de câncer, foi selecionado o registro mais antigo, identificado pela data de início do tratamento (AQ_DTINTR) e pela data de realização do procedimento (variável AP_CMP), para manter o primeiro procedimento utilizado em seu tratamento, exceto quando o caso tenha utilizado trastuzumabe, quando então manteve-se o primeiro registro de uso do medicamento, mesmo quando não fosse o registro mais antigo. Isso foi realizado para se garantir que todos os casos que tenham utilizado o trastuzumabe fossem identificados, ainda que o medicamento não tenha sido utilizado como primeira linha de tratamento.

Uma seleção de casos alternativa foi criada apenas para os casos que utilizaram trastuzumabe. A partir dos registros de procedimentos do grupo “Quimioterapia com trastuzumabe” foi realizada a remoção dos registros duplicados, mantendo-se apenas registro mais antigo, sem a exclusão inicial dos casos com data de identificação do câncer anterior a 2013. Isso foi realizado pois desejava-se identificar a demanda acumulada pelo medicamento, ou seja, os casos que já vinham realizando tratamento para o câncer de mama e após a incorporação do medicamento migraram para seu uso. Dessa forma, trabalhou-se com dois bancos de dados de casos distintos: o banco dos casos novos identificados entre janeiro de 2013 e setembro de 2016 e o banco dos casos tratados entre janeiro de 2013 e setembro de 2016.

3.2 – Análise da utilização do trastuzumabe

O estudo da utilização do trastuzumabe na Região Sudeste foi realizado avaliando-se o cenário em que o medicamento foi incorporado, a evolução da sua utilização ao longo do tempo e caracterizando-se sua utilização pelas unidades de saúde e o perfil dos casos tratados com o medicamento.

3.2.1 – Cenário de incorporação do trastuzumabe

Para caracterizar o cenário da assistência oncológica de quimioterapia e hormonioterapia da Região Sudeste, foi analisado o mês de incorporação do medicamento, janeiro de 2013, por ser o mês anterior à adoção do medicamento pelas unidades de saúde. Para cada estado, foram calculados os seguintes indicadores:

Oferta de tratamento de quimioterapia e hormonioterapia para câncer de mama:

- Proporção de municípios que ofereciam tratamento;
- Quantidade de unidades de saúde que ofereciam tratamento;
- Proporção de unidades de saúde localizadas na capital do estado.

Características da rede de assistência:

- Quantidade de unidades de saúde por Habilitação;
- Distribuição das unidades de saúde pela Natureza Jurídica;
- Distribuição das unidades de saúde pelo Tipo de Unidade;

Produção:

Distribuição da produção pelos grupos de procedimentos “Hormonioterapia”, “Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante” e “Quimioterapia paliativa”.

3.2.2 – Análise da difusão do trastuzumabe

Foi analisada a difusão do medicamento, avaliando no período entre janeiro de 2013 e setembro de 2016 a proporção de municípios e unidades de saúde que passaram a oferecer o trastuzumabe, dentre aqueles que ofereciam algum tratamento de hormonioterapia ou quimioterapia para o câncer de mama. A produção dos estados em janeiro de 2013 e setembro de 2016 também foi comparada.

Inicialmente, para a análise da difusão do trastuzumabe foi adotado o cálculo da proporção de utilização do medicamento definindo pela Portaria SAS/MS nº73, que definiu o protocolo de incorporação do trastuzumabe (BRASIL, 2013a). Segundo esta portaria, a proporção de uso dos procedimentos com trastuzumabe, calculada pela Equação 3.1, não deve ultrapassar 30% do total de procedimentos de quimioterapia para tratamento do câncer de mama.

$$\% TRZ = \frac{\text{Total de procedimentos do grupo TRZ}}{\text{Total de procedimentos dos quatro grupos}} \quad (\text{Equação 3.1})$$

onde: TRZ – “Quimioterapia com trastuzumabe”.

Durante as análises iniciais, observou-se que, como nesse total de procedimentos é contabilizada a produção de hormonioterapia (que corresponde a cerca de 80% do total da produção), ainda que não mais fossem utilizados os procedimentos dos grupos “Quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante” e “Quimioterapia paliativa”, se torna

improvável que os procedimentos com trastuzumabe venham a representar 30% da produção total. Além disso, embora o trastuzumabe tenha aprovação da ANVISA para ser utilizado em quimioterapia paliativa, sua incorporação no SUS não contemplou essa indicação. Assim, considerou-se que o cálculo adotado pela portaria para o parâmetro poderia mascarar uma superutilização do medicamento. Por isso, decidiu-se utilizar uma forma alternativa de cálculo da proporção da utilização do trastuzumabe, descrita na Equação 3.2:

$$\% \textit{ alternativo TRZ} = \frac{\text{Total de procedimentos do grupo TRZ}}{\text{Total de procedimentos dos grupos QSTRZ e TRZ}} \quad (\text{Eq. 3.2})$$

onde: TRZ – “Quimioterapia com trastuzumabe”;

QSTRZ – “Quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante”

Manteve-se os dois cálculos para análise da difusão do trastuzumabe pelos estados, porém somente o segundo indicador foi utilizado nas análises da difusão do medicamento separando-se a produção dos estados em grupos, determinados pelas categorias das variáveis das unidades: Habilitação, Natureza Jurídica e Tipo de Unidade.

Para avaliar a difusão do trastuzumabe entre os casos de câncer de mama, foram contabilizados os casos iniciando tratamento com cada grupo de procedimentos anualmente. Adicionalmente, obteve-se as estimativas de novos casos de câncer de mama nos estados da Região Sudeste, divulgados a cada dois anos pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA (INCA, 2011; 2014; 2016). A partir dessas estimativas, e considerando-se que, segundo os estudos divulgados até o momento, cerca de 20% dos casos de câncer de mama superexpressam HER2, definiu-se o valor estimado de casos com superexpressão de HER2 como um quinto do número de casos novos. No caso de 2016, como somente seriam utilizados dados até o terceiro trimestre do ano, buscando manter a proporcionalidade, o número de casos estimados foi de três quartos dos 20%. Calculou-se assim, a proporção dos casos novos estimados que foram tratados com trastuzumabe. Ambas as análises foram realizadas para os dois bancos de dados de casos criados conforme detalhado no item 3.1.3, o banco dos casos novos identificados entre janeiro de 2013 e setembro de 2016 e o banco dos casos tratados entre janeiro de 2013 e setembro de 2016.

3.2.3 – Perfil de utilização do trastuzumabe

A descrição do perfil de utilização do trastuzumabe na Região Sudeste foi realizada tendo como objeto de análise o Estado, a Unidade de Saúde e o caso tratado. Assim, as seguintes análises foram realizadas:

- Os estados foram avaliados quanto aos percentuais de utilização de cada um dos sete procedimentos que compõem o grupo “Quimioterapia com trastuzumabe”.
- As unidades em cada estado foram avaliadas quanto à utilização do trastuzumabe comparada com a utilização dos outros grupos de procedimentos, considerando as características: “Habilitação”, “Natureza Jurídica” e “Tipo de Unidade”.
- Os casos novos de câncer em cada estado, identificados entre janeiro de 2013 e setembro de 2016, foram avaliados por grupo de procedimentos utilizado quanto a: idade, ser tratado no município de residência, raça/cor, estadiamento do caso ao entrar no sistema, tempo realizado de tratamento, número de diferentes procedimentos utilizados no tratamento e valor reembolsado por caso tratado.

A preparação das bases de dados e as análises foram realizadas utilizando o software estatístico R (versão 3.5.2).

Capítulo 4

Resultados

4.1 – Cenário de incorporação do trastuzumabe

A Tabela 4.1 apresenta uma descrição do cenário da assistência de quimioterapia e hormonioterapia para o câncer de mama na Região Sudeste em janeiro de 2013, mês anterior à incorporação do trastuzumabe no SUS. O percentual de municípios oferecendo essa assistência por estado era maior no Estado do Rio de Janeiro (10,9%), enquanto São Paulo possuía o menor percentual de unidades localizadas na capital (19,6%). A maioria das unidades que ofereciam tratamento por estado eram hospitais gerais, unidades com habilitação UNACON e hospitais de natureza jurídica de administração privada, nessa última condição o Rio de Janeiro é exceção. Em relação à produção por grupo de procedimentos, em todos os estados a hormonioterapia correspondeu a pelo menos 82% da produção do estado.

4.2 – Difusão do uso do trastuzumabe

A difusão da assistência quimioterápica com trastuzumabe é descrita na Tabela 4.2 para o mês de setembro de 2016, último mês do período analisado. Comparando seus valores com aqueles apresentados na Tabela 4.1, observou-se que em todos os estados quase 100% dos municípios, que possuíam unidades de saúde realizando procedimentos de quimioterapia, passaram a oferecer tratamento com trastuzumabe. Entre as unidades a difusão variou entre 77% no Rio de Janeiro e 100% no Espírito Santo. No Rio de Janeiro, os menores percentuais de difusão ocorreram entre as unidades com habilitação CACON (50%), de administração pública (67%) e nos hospitais especializados e de ensino (50%). Em todos os estados, entre janeiro de 2013 e setembro de 2016 ocorreu uma queda na participação da hormonioterapia na produção. A participação do grupo “Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante” diminuiu em todos os estados, exceto no Espírito Santo. A quimioterapia paliativa teve queda na participação da produção de Minas Gerais e apresentou aumento nos demais estados.

Tabela 4.1: Caracterização da rede de assistência quimioterápica para tratamento do câncer de mama na Região Sudeste em janeiro de 2013.

Características	Espírito Santo		Minas Gerais		Rio de Janeiro		São Paulo	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Municípios que oferecem assistência quimioterápica ¹	3	3,9	21	2,5	10	10,9	36	5,6
Total de municípios ²	78		853		92		645	
Unidades que oferecem assistência ¹								
Em todo estado	4		31		22		56	
Na capital	2	50,0	7	22,6	11	50,0	11	19,6
Habilitação ³								
UNACON	3	75,0	28	90,3	20	90,9	41	73,2
CACON	1	25,0	3	9,7	2	9,1	15	26,8
Natureza Jurídica ³								
Administração Pública	0	0,0	6	19,3	12	54,6	16	28,6
Administração Privada	4	100,0	25	80,7	10	45,4	40	71,4
Tipo de unidade de saúde ³								
Hospitais Gerais	3	75,0	22	71,0	12	54,5	28	50,0
Hospitais Especializados	1	25,0	2	6,4	4	18,2	8	14,3
Hospitais de Ensino	0	0,0	7	22,6	6	27,3	20	35,7
Grupo de procedimentos								
Hormonioterapia	1.772	83,9	10.330	82,0	6.845	82,3	24.880	83,2
Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante	187	8,9	1.286	10,2	1.011	12,2	2.951	9,9
Quimioterapia paliativa	154	7,3	982	7,8	459	5,5	1.851	6,2
Produção total	2.113	100,0	12.598	100,0	8.315	100,0	27.831	100,00

Fonte: 1 – DATASUS, 2016; 2 – IBGE, 2017a; 3 – CNES, 2016.

Tabela 4.2: Caracterização da rede de assistência quimioterápica oferecendo tratamento com trastuzumabe na Região Sudeste em setembro de 2016.

Características	Espírito Santo		Minas Gerais		Rio de Janeiro		São Paulo	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Municípios que oferecem assistência quimioterápica ¹	3	3,9	19	2,2	9	9,8	31	5,5
Total de municípios ²	78		853		92		645	
Unidades que oferecem assistência ¹								
Em todo estado	4		28		17		49	
Na capital	2	50,0	7	25,0	7	41,2	10	20,4
Habilitação ³								
UNACON	3	75,0	25	89,3	16	94,1	35	71,4
CACON	1	25,0	3	10,7	1	5,9	14	28,6
Natureza Jurídica ³								
Administração Pública	0	0,0	6	21,4	8	47,1	16	32,6
Administração Privada	4	100,0	22	78,6	9	52,9	33	67,4
Tipo de unidade de saúde ³								
Hospitais Gerais	3	75,0	20	71,4	12	70,6	23	46,9
Hospitais Especializados	1	25,0	2	7,2	2	11,8	8	16,3
Hospitais de Ensino	0	0,0	6	21,4	3	17,6	18	36,8
Grupo de procedimentos								
Hormonioterapia	2.094	80,2	12.274	80,6	6.773	78,9	24.242	79,9
Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante	244	9,4	1.327	8,7	897	10,4	3.004	9,9
Quimioterapia paliativa	198	7,6	1.170	7,7	537	6,3	2.089	6,9
Trastuzumabe	75	2,8	456	3,0	375	4,4	996	3,3
Produção total	2.611	100,0	15.227	100,0	8.582	100,0	30.331	100,0

Fonte: 1 – DATASUS, 2016; 2 – IBGE, 2017a; 3 – CNES, 2016.

Percentual da produção do grupo de procedimentos “Quimioterapia com trastuzumabe” em relação à produção total.

Analisando-se a evolução do percentual mensal da utilização do trastuzumabe descrito na Figura 4.1, observou-se que São Paulo foi o primeiro estado a utilizar o trastuzumabe e em menos de seis meses todos os demais estavam utilizando o medicamento. É, também, São Paulo que define a curva de difusão na Região Sudeste, com percentuais variando de 2,97% a 3,20% após a fase inicial de difusão. O Rio de Janeiro foi o estado com o processo inicial de difusão mais rápido e com os maiores percentuais de utilização, variando de 2,91% a 6,36%. Minas Gerais foi o estado com difusão inicial do trastuzumabe mais lenta e com percentuais abaixo dos valores regionais (2,73% a 3,10%). Assim como o Rio de Janeiro, o Espírito Santo apresentou grandes flutuações mensais no percentual de utilização do medicamento (1,91% a 3,41%).

Percentual de utilização do trastuzumabe em relação à produção dos grupos “Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante” e “Quimioterapia com trastuzumabe”.

A curva de difusão do Espírito Santo foi a de comportamento mais instável dentre as curvas dos estados, com velocidade de difusão (representada pela inclinação da curva no período de crescimento) menor do que a da Região Sudeste, seguido por uma fase de pós-crescimento caracterizada por períodos de crescimento e períodos de decréscimo na utilização do medicamento (Figura 4.2A). A curva de Minas Gerais apresentou comportamento estável, com uma velocidade de difusão menor do que a observada para a curva da Região Sudeste e percentuais mensais também menores do que os calculados para toda a região (Figura 4.2B). O Rio de Janeiro foi o único estado a apresentar uma curva com velocidade de difusão e percentuais mensais maiores do que a da Região Sudeste, ultrapassando o percentual de 30% em diversos meses a partir do quarto trimestre de 2015 (Figura 4.2C). A curva de difusão de São Paulo ditou o comportamento da curva da Região Sudeste, com curto período de pré-crescimento, rápida velocidade de difusão e atingindo a fase de pós-crescimento menos de seis meses após a incorporação do trastuzumabe no SUS, quando seu percentual mensal de utilização se estabilizou em torno dos 25%, com comportamento estável (Figura 4.2D).

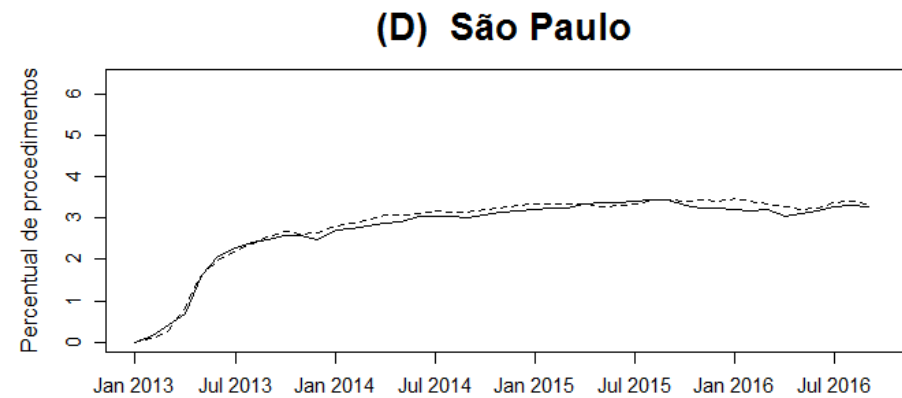
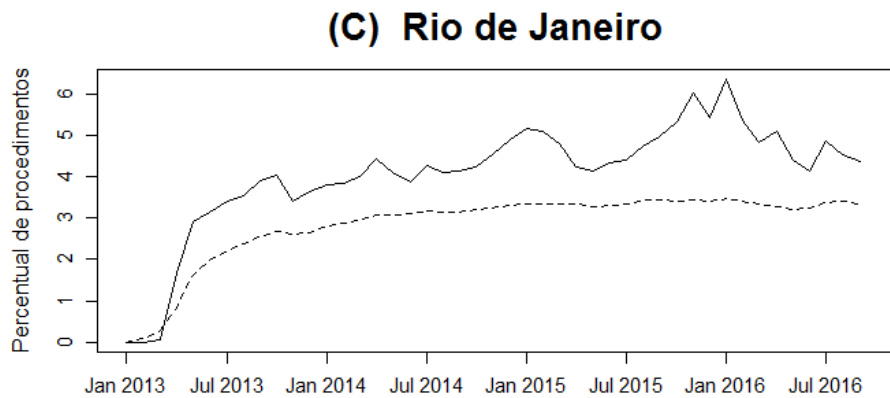
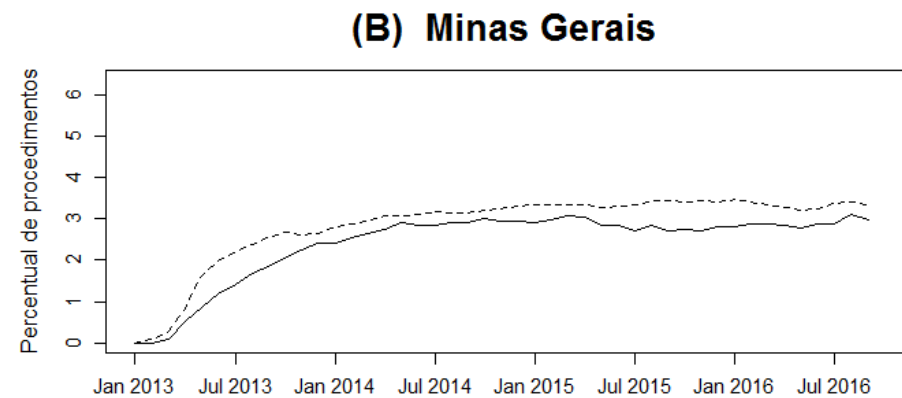
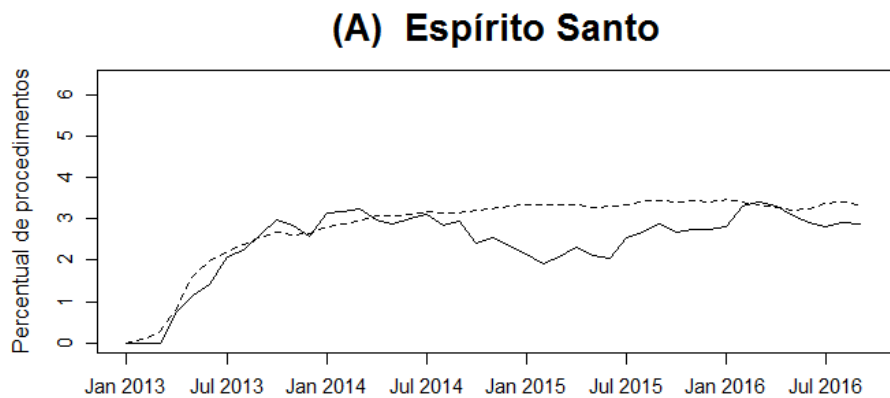


Figura 4.1: Percentual da produção com trastuzumabe em relação à produção total na Região Sudeste, no período entre janeiro de 2013 e setembro de 2016. Em todos os gráficos a curva em linha cheia é a curva de utilização do estado e a curva tracejada é a curva de utilização da Região Sudeste.

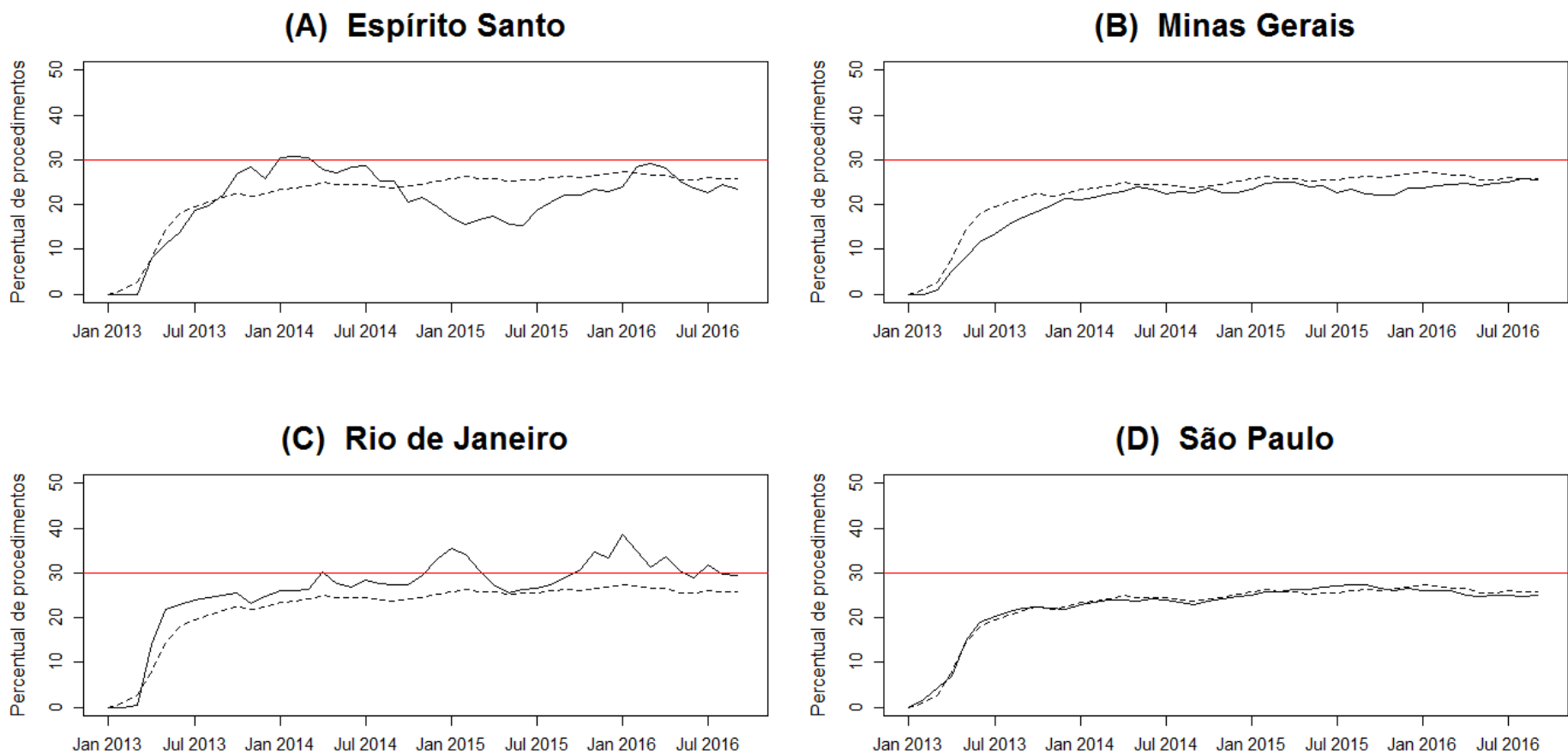


Figura 4.2: Percentual da produção com trastuzumabe em relação à produção dos grupos “Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante ” e “Quimioterapia com trastuzumabe”. Em todos os gráficos a curva em linha cheia é a curva de utilização do estado e a curva tracejada é a curva de utilização da Região Sudeste. A linha vermelha indica o parâmetro da Portaria SAS/MS nº73/2013.

Difusão pela Habilitação das Unidades de Saúde

Avaliando a difusão do trastuzumabe nos estados pelo das unidades, verificou-se que as curvas de difusão por tipo de habilitação foram semelhantes em Minas Gerais (Figura 4.3B) e São Paulo (Figura 4.3D). Por outro lado, no Espírito Santo (Figura 4.3A), as curvas tiveram formatos semelhantes, porém com maior percentual de utilização do trastuzumabe na unidade CACON, que em alguns meses utilizou trastuzumabe em mais de 30% do total de procedimentos de quimioterapia. No Rio de Janeiro (Figura 4.3C), as unidades CACON adotaram o trastuzumabe depois das unidades UNACON, porém, após a adoção do medicamento, passaram a apresentar percentuais de utilização acima de 30%.

Difusão pela Natureza Jurídica das Unidades de Saúde

No Rio de Janeiro (Figura 4.4C) e São Paulo (Figura 4.4D) os maiores percentuais de utilização foram observados nas unidades sob administração pública. Em São Paulo a diferença entre as unidades de administração privada e pública foi pequena. No Rio de Janeiro (Figura 4.4C), a proporção de procedimentos com trastuzumabe nas unidades privadas não ultrapassou os 30%. Por sua vez, as unidades públicas, após a adoção do medicamento, mantiveram os percentuais sempre acima de 30%. Em Minas Gerais (Figura 4.4B), os maiores percentuais foram apresentados pelas unidades sob administração privada, que tiveram uma difusão mais rápida do que a das unidades públicas.

Difusão pelo Tipo de Unidade de Saúde

Excetuando-se o Rio de Janeiro, nos demais estados o comportamento das curvas de difusão do trastuzumabe não diferiu pelo tipo de estabelecimento. No Espírito Santo (Figura 4.5A) as unidades especializadas tiveram maiores percentuais de migração do que os hospitais gerais, ultrapassando os 30% em alguns meses. Já no Rio de Janeiro (Figura 4.5C), as curvas de difusão variaram com o tipo de estabelecimento, com os hospitais especializados apresentando a mais rápida difusão e maiores percentuais de utilização do trastuzumabe, sempre acima de 30% da produção dessas unidades. Por outro lado, os hospitais de ensino tiveram a difusão mais lenta, com utilização percentual do trastuzumabe crescente durante todo o período, em diversos meses acima de 30%.

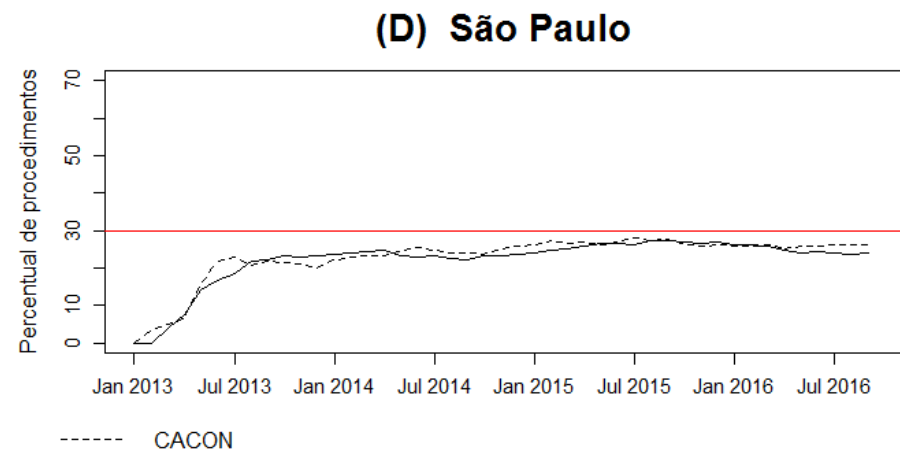
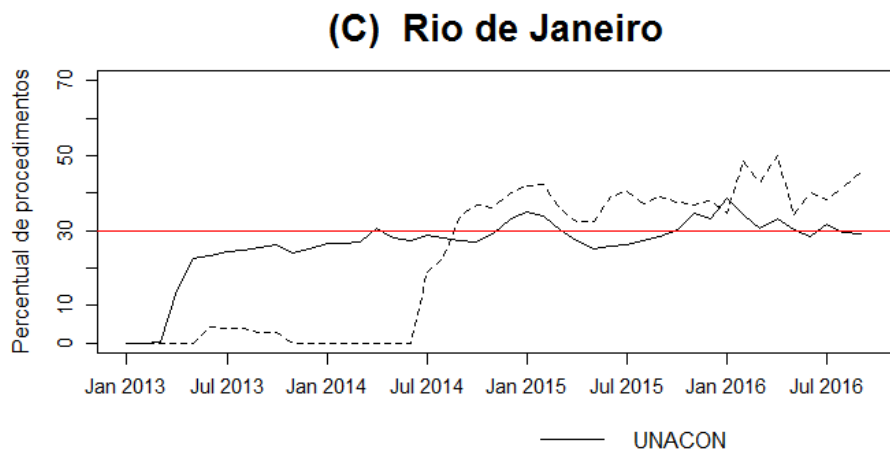
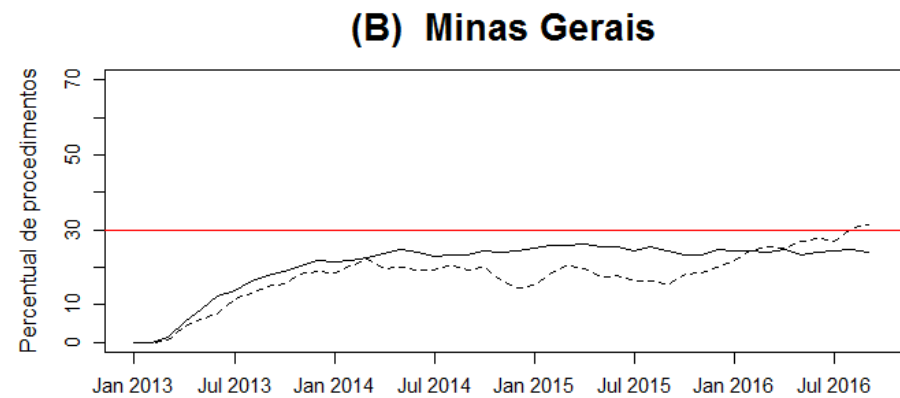
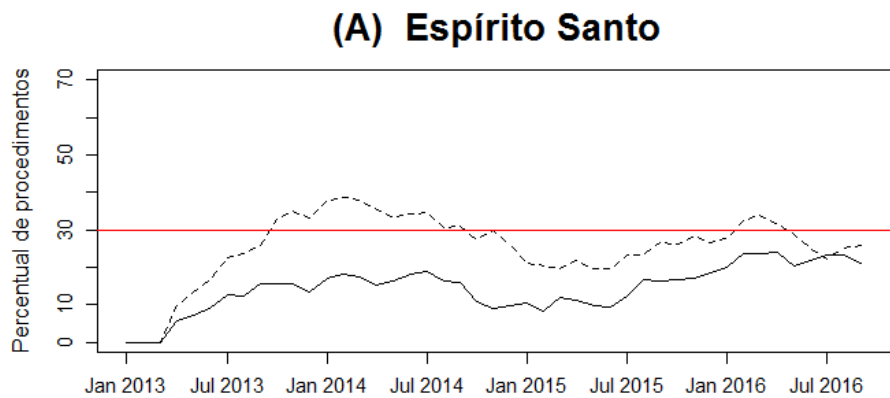


Figura 4.3: Percentual da produção com trastuzumabe em relação à produção dos grupos “Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante” e “Quimioterapia com trastuzumabe”, pela habilitação das unidades de saúde, na Região Sudeste, entre janeiro de 2013 e setembro de 2016. A linha vermelha indica o parâmetro da Portaria SAS/MS nº73/2013.

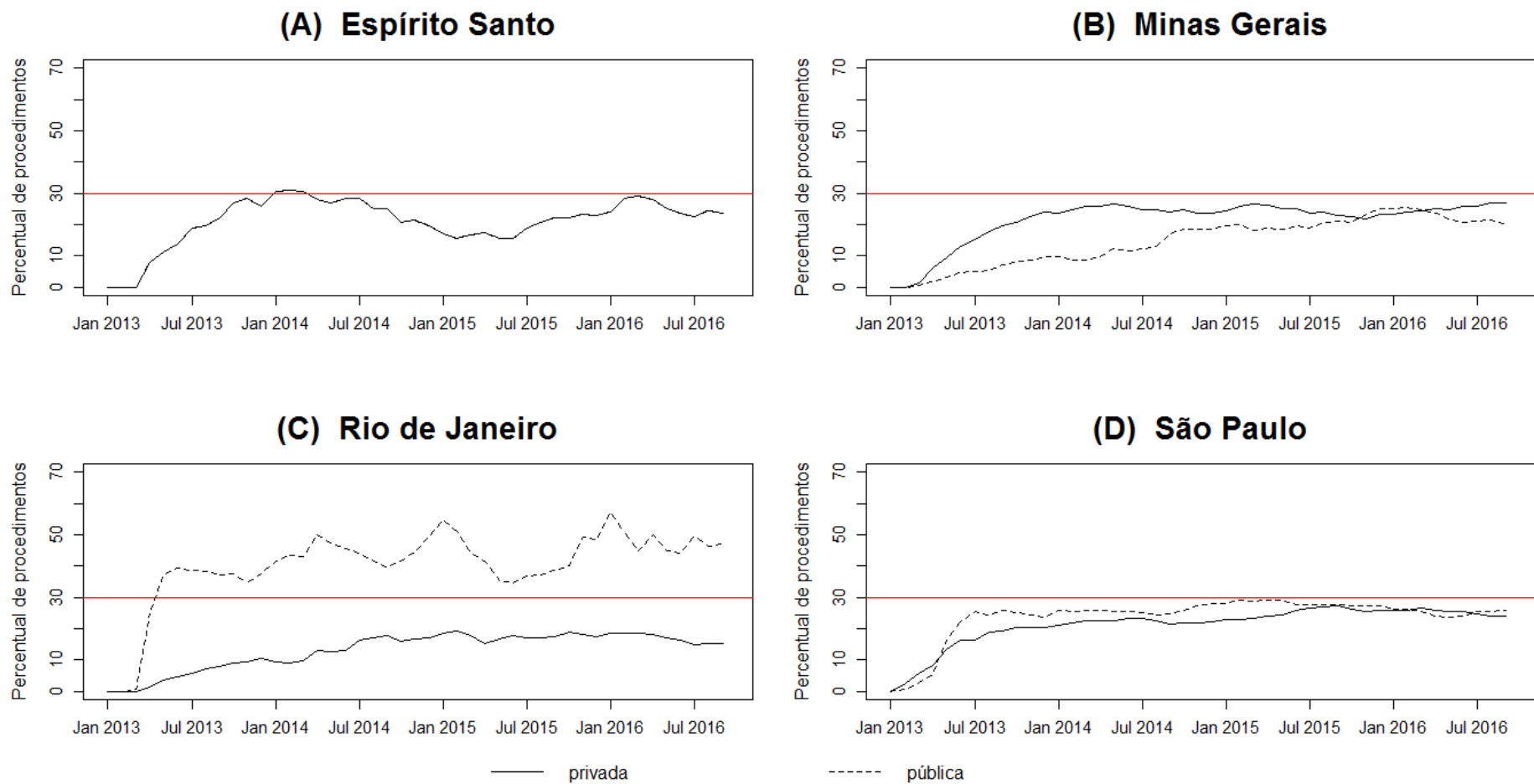


Figura 4.4: Percentual da produção com trastuzumabe em relação à produção dos grupos “Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante” e “Quimioterapia com trastuzumabe”, pela natureza jurídica das unidades de saúde, na Região Sudeste, entre janeiro de 2013 e setembro de 2016. A linha vermelha indica o parâmetro da Portaria SAS/MS nº73/2013.

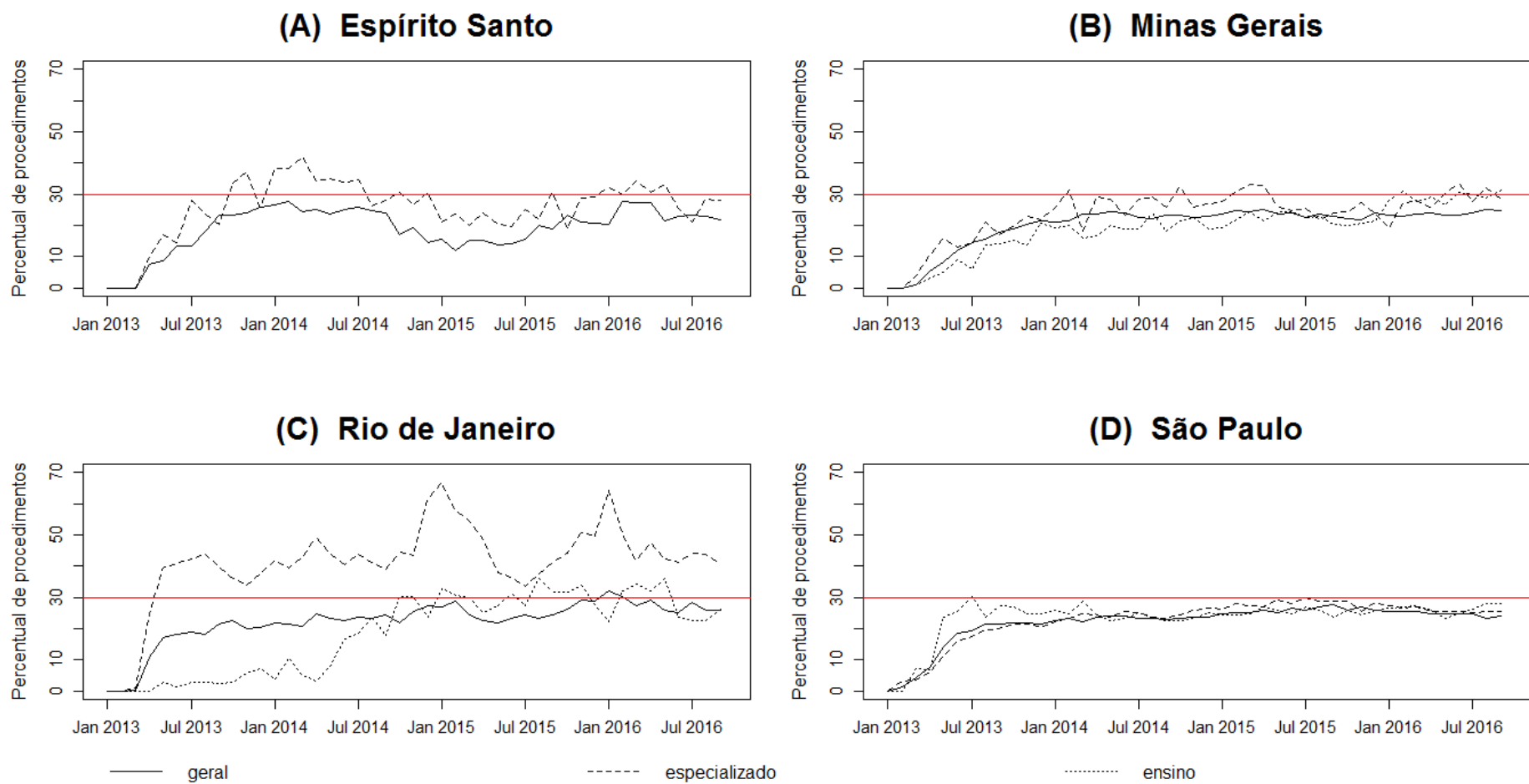


Figura 4.5: Percentual da produção com trastuzumabe em relação à produção dos grupos “Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante” e “Quimioterapia com trastuzumabe”, pelo tipo de unidade de saúde, na Região Sudeste, entre janeiro de 2013 e setembro de 2016. A linha vermelha indica o parâmetro da Portaria SAS/MS nº73/2013.

Difusão do trastuzumabe pelos casos tratados

Foram identificados 72.740 novos casos de câncer de mama feminina, com data de identificação registrada entre janeiro de 2013 e setembro de 2016. A distribuição dos casos pelos estados e pelos grupos de procedimentos com o qual realizaram o primeiro tratamento encontra-se na Tabela 4.3. Em todos os estados, o grupo de procedimentos que concentrou mais casos novos foi “Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante” (32.711 casos, representando 45,0% do total de casos novos), seguido pelo grupo “Hormonioterapia” (27.204 casos, representando 37,4% do total de casos novos). No Espírito Santo, o grupo com o menor número de casos novos de câncer no período foi “Quimioterapia com trastuzumabe”; nos demais estados foi o grupo “Quimioterapia paliativa”. Espírito Santo foi o estado com a menor proporção de casos novos de câncer de mama tratados com trastuzumabe (7,8%). No Rio de Janeiro, foram identificados 2.021 casos novos, tratados com o medicamento, representando 16,3% do total de casos do estado e 27,7% do total de casos da Região Sudeste.

Avaliando todos os casos que realizaram tratamento no período de janeiro de 2013 a setembro de 2016, independente da data de identificação do câncer de mama, o número de casos subiu para 152.372 casos. Isso ocorreu principalmente pelo aumento do número de casos tratados com o grupo “Hormonioterapia”, grupo de procedimentos com o maior número de casos (Tabela 4.3). O grupo com menor número de casos tratados no período foi “Quimioterapia com trastuzumabe”, exceto no Rio de Janeiro, onde o grupo “Quimioterapia paliativa” teve o menor número de casos tratados no período. Em relação ao percentual de casos tratados com trastuzumabe em todo o período, independente da data de identificação do tumor, o Rio de Janeiro foi o estado com o maior percentual de casos tratados (9,3%), com os outros estados apresentando percentuais que variaram entre 4,7% no Espírito Santo e 5,5% em São Paulo. Na Região Sudeste os casos tratados com trastuzumabe representou 6,0% do total de casos tratados.

Tabela 4.3: Número de casos novos e casos tratados de câncer de mama identificados, por grupo de procedimentos utilizado e por Estado, no período de janeiro de 2013 a setembro de 2016.

Grupo	Grupo de procedimento	Espírito Santo		Minas Gerais		Rio de Janeiro		São Paulo		Sudeste	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Casos novos	Hormonioterapia	1.214	36,7	5.243	33,6	4.164	33,5	16.583	40,0	27.204	37,4
	Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante	1.485	44,9	7.838	50,3	5.196	41,9	18.192	43,9	32.711	45,0
	Quimioterapia paliativa	351	10,6	1.066	6,8	1.031	8,3	3.077	7,4	5.525	7,6
	Quimioterapia com trastuzumabe	259	7,8	1.440	9,2	2.021	16,3	3.580	8,6	7.300	10,0
	Total Geral	3.309	100,0	15.587	100,0	12.412	100,0	41.432	100,0	72.740	100,0
Casos tratados	Hormonioterapia	4.109	58,9	19.467	57,9	15.062	57,0	51.417	60,3	90.055	59,1
	Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante	1.713	24,5	9.402	27,9	6.588	24,9	21.935	25,7	39.638	26,0
	Quimioterapia paliativa	826	11,8	3.060	9,1	2.326	8,8	7.284	8,5	13.496	8,9
	Quimioterapia com trastuzumabe	333	4,8	1.721	5,1	2.466	9,3	4.663	5,5	9.183	6,0
	Total Geral	6.981	100,0	33.650	100,0	26.442	100,0	85.299	100,0	152.372	100,0

Na Tabela 4.4 são apresentados os casos novos que receberam tratamento com trastuzumabe, por ano de identificação do câncer de mama, todos os casos que receberam tratamento com trastuzumabe no período de análise e os casos estimados de câncer de mama que potencialmente expressariam HER2. Observou-se um menor número de casos novos em 2013 para todos os estados, variando de 14,0% dos casos estimados em São Paulo até 19,1% dos casos estimados no Rio de Janeiro. A partir de 2014 esse percentual cresceu em todos os estados, variando entre 32,8% em São Paulo até 42,0% em Minas Gerais, crescimento que se manteve nos anos posteriores, alcançando em 2016, 39,3% do total de casos estimados em São Paulo e 51,3% do total de casos estimados em Minas Gerais. Em relação ao período do estudo, os estados alcançaram percentuais que variaram entre 30,3% em São Paulo e 38,8% em Minas Gerais de casos tratados com trastuzumabe em relação aos casos estimados.

Realizando essa mesma análise, porém sem excluir os casos tratados com trastuzumabe que haviam sido identificados antes de janeiro de 2013, os maiores percentuais observados foram os de 2013, onde a proporção de casos observados para os estimados variou entre 44,2% no Rio de Janeiro e 50,6% no Espírito Santo, apresentando queda no ano seguinte e crescimento em 2015 e 2016 (Tabela 4.4). No último ano, Espírito Santo e Minas Gerais alcançaram 50% de casos iniciando tratamento com o medicamento do total de casos estimados para 2016. Rio de Janeiro e São Paulo trataram nesse mesmo ano 40% do número de casos novos estimados.

Tabela 4.4: Número de casos novos e de casos tratados observados (O) de câncer de mama tratados que receberam tratamento com trastuzumabe e número casos de câncer de mama estimados (E) com potencial de apresentar superexpressão de HER2, entre janeiro de 2013 e setembro de 2016.

Grupo	Ano	Espírito Santo			Minas Gerais			Rio de Janeiro			São Paulo		
		O (n)	E (n)	O/E (%)	O (n)	E (n)	O/E (%)	O (n)	E (n)	O/E (%)	O (n)	E (n)	O/E (%)
Casos novos	2013	28	164	17,1	153	850	18,0	285	1.494	19,1	422	3.016	14,0
	2014	72	198	36,4	438	1.042	42,0	599	1.676	35,7	1.059	3.232	32,8
	2015	85	198	42,9	452	1.042	43,4	659	1.676	39,3	1.181	3.232	36,5
	2016*	74	152	48,7	397	774	51,3	478	1.203	39,7	918	2.336	39,3
	Total	259	712	36,4	1.440	3.708	38,8	2.021	6.049	33,4	3.580	11.816	30,3
Casos tratados	2013	83	164	50,6	395	850	46,5	661	1.494	44,2	1.354	3.016	44,9
	2014	88	198	44,4	462	1.042	44,3	653	1.676	39,0	1.158	3.232	35,8
	2015	86	198	43,4	459	1.042	44,0	670	1.676	40,0	1.216	3.232	37,6
	2016*	76	152	50,0	405	774	52,3	482	1.203	40,1	935	2.336	40,0
	Total	333	712	46,8	1.721	3.708	46,4	2.466	6.049	40,8	4.663	11.816	39,5

Fontes: INCA, 2011, 2014, 2016.

*O número de casos se refere até setembro de 2016. Por isso, a estimativa de casos para 2016 foi $\frac{3}{4}$ dos 20% do total estimado para esse ano.

4.3 – Perfil de utilização do trastuzumabe

4.3.1 – Utilização dos procedimentos com trastuzumabe pelos Estados

Analisando quais os procedimentos com trastuzumabe foram mais utilizados por cada estado, em todo o período do estudo, foi observado que Espírito Santo, Minas Gerais e São Paulo utilizaram em maior proporção a monoquimioterapia adjuvante em estágio III. Já o Rio de Janeiro utilizou mais a poliquimioterapia neoadjuvante em estágio III. Em todos os estados os procedimentos mais utilizados foram aqueles para tratamento de casos em estágio III, variando de 48% do total de procedimentos em Minas Gerais até 72% no Rio de Janeiro. Em relação ao esquema terapêutico, no Rio de Janeiro as unidades de saúde deram preferência a utilização de procedimentos em poliquimioterapia; os demais estados utilizaram preferencialmente o trastuzumabe em monoquimioterapia. Os procedimentos menos utilizados nos quatro estados foram os destinados ao tratamento de casos em estágio I (Tabela 4.5).

Tabela 4.5: Distribuição percentual dos procedimentos de quimioterapia com utilização de trastuzumabe por estado, entre janeiro de 2013 e setembro de 2016.

Procedimento	Estado			
	Espírito Santo	Minas Gerais	Rio de Janeiro	São Paulo
Pq III-neo	4,67	6,54	38,64	13,31
Pq I-adj	2,37	3,82	4,37	4,27
Pq II-adj	5,54	11,28	8,35	8,71
Pq III-adj	4,56	8,04	9,47	8,35
Mq I-adj	10,73	9,97	3,83	9,39
Mq II-adj	28,36	27,37	11,72	24,65
MqIII-adj	43,77	32,98	23,62	31,33
Total de procedimentos	2.655	15.826	14.219	39.474

Legenda: Pq: poliquimioterapia; Mq: monoquimioterapia; neo: finalidade neoadjuvante; adj: finalidade adjuvante; I: estágio I; II: estágio II; III: estágio III.

4.3.2 – Utilização do trastuzumabe pelas unidades

A Tabela 4.6 resume a produção dos tratamentos quimioterápicos nos estados da Região Sudeste, separados em dois grupos: a produção referente aos grupos de procedimentos que não utilizam trastuzumabe e a produção do grupo de procedimentos “Quimioterapia com trastuzumabe”. No Espírito Santo o hospital especializado no tratamento de câncer, de habilitação CACON, realizou em média 66,5% da produção de quimioterapia para tratamento do câncer de mama sem trastuzumabe mensal do estado. Sua participação na produção estadual com trastuzumabe foi um pouco maior, uma média de 72,2%. Em Minas Gerais foram observadas diferenças na participação na produção pela natureza jurídica e tipo de unidade. As unidades de administração pública e os hospitais de ensino tiveram menor participação na produção dos procedimentos com trastuzumabe do estado em relação a sua participação na produção dos outros três grupos de procedimentos. Relação contrária ocorreu nas unidades de administração privada e nos hospitais especializados, cuja participação na produção com trastuzumabe foi maior em relação à sua participação na produção dos demais procedimentos. No Rio de Janeiro as unidades de administração pública, que realizaram 46,7% da produção de “Hormonioterapia”, “Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante” e “Quimioterapia paliativa” do estado, realizaram 75,8% da produção do estado de procedimentos com trastuzumabe. Também foram observadas alterações na participação da produção em relação ao tipo de unidade, com os hospitais especializados realizando 75,4% da produção com trastuzumabe e 43,8% da produção dos outros procedimentos. Em São Paulo a maior parte da produção do estado se concentrou em hospitais especializados UNACON de administração privada, independente do uso ou não do trastuzumabe.

Tabela 4.6: Caracterização da produção quimioterápica para tratamento do câncer de mama pelas características das unidades de saúde.

Características	Espírito Santo	Minas Gerais	Rio de Janeiro	São Paulo
Total de procedimentos sem trastuzumabe (n)	104.751	631.318	339.596	1.384.384
% por Habilitação (média ± dp)				
UNACON	33,5 ± 3,8	80,8 ± 1,9	96,5 ± 0,6	52,7 ± 2,5
CACON	66,5 ± 3,8	19,2 ± 1,9	3,5 ± 0,6	47,3 ± 2,5
% por Natureza Jurídica (média ± dp)				
Administração Pública	-	20,5 ± 1,3	46,7 ± 6,7	39,1 ± 2,0
Administração Privada	100,0	79,5 ± 1,3	53,3 ± 6,7	60,9 ± 2,0
% por Tipo de Unidade (média ± dp)				
Hospital Geral	33,5 ± 3,8	62,2 ± 1,0	42,3 ± 7,8	22,7 ± 4,4
Hospital Especializado	66,5 ± 3,8	9,5 ± 0,6	43,8 ± 7,2	50,5 ± 3,6
Hospital de Ensino	-	28,3 ± 1,2	14,0 ± 1,8	26,7 ± 2,0
Total de procedimentos com trastuzumabe (n)	2.655	15.826	14.219	39.474
% por Habilitação (média ± dp)				
UNACON	27,8 ± 7,8	84,56 ± 4,6	97,3 ± 2,2	51,8 ± 8,4
CACON	72,2 ± 7,8	15,4 ± 4,6	2,7 ± 2,2	48,2 ± 8,4
% por Natureza Jurídica (média ± dp)				
Administração Pública	-	12,3 ± 4,1	75,8 ± 8,7	45,1 ± 6,3
Administração Privada	100,0	87,7 ± 4,1	24,2 ± 8,7	54,9 ± 6,3
% por Tipo de Unidade (média ± dp)				
Hospital Geral	27,8 ± 7,8	63,9 ± 4,1	17,0 ± 7,5	15,0 ± 2,7
Hospital Especializado	72,2 ± 7,8	13,5 ± 2,0	75,4 ± 11,8	54,5 ± 8,2
Hospital de Ensino	-	22,6 ± 3,6	7,6 ± 4,7	30,5 ± 6,7

4.3.3 – Perfil dos casos tratados com trastuzumabe nos estados da Região Sudeste

A Tabela 4.7 mostra o perfil dos casos novos de câncer identificados entre janeiro de 2013 e setembro de 2016. A idade média dos casos não variou significativamente dentre os estados ou dentre os grupos de procedimentos, embora tenha sido menor nos grupos tratados com trastuzumabe e maior nos grupos tratados com hormonioterapia. O Rio de Janeiro foi o estado com o menor percentual de casos novos tratados que residiam em município diferente daquele onde se localiza a unidade

de saúde onde realiza tratamento. Espírito Santo foi o estado com os maiores percentuais de casos tratados em municípios diferentes do de residência.

Em relação ao estágio de entrada no sistema, o Rio de Janeiro foi o estado com os maiores percentuais observados de casos em estágio III ou IV em todos os grupos de procedimentos. Os casos tratados com hormonioterapia foram aqueles com os menores percentuais de estágio III ou IV em todos os estados, independente da raça/cor; e os casos tratados com quimioterapia paliativa foram aqueles com os maiores percentuais nesses estágios. Em todos os estados, a proporção de casos iniciando tratamento em estágio III ou IV foi maior no grupo tratados com trastuzumabe do que os casos que utilizaram "Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante" independente da raça/cor. Com relação aos grupos de procedimentos sem trastuzumabe, observou-se maior percentual de casos de raça/cor não branca iniciando tratamento em estágio III ou IV, exceto em São Paulo.

Analisando o tempo médio de tratamento realizado, os casos com hormonioterapia tiveram duração média superior aos casos tratados com outros grupos de procedimentos. Os casos tratados no Rio de Janeiro apresentaram menor tempo médio de tratamento do que os casos tratados nos outros estados, em todos os grupos de procedimentos. Os casos tratados com trastuzumabe apresentaram um maior número médio de diferentes procedimentos utilizados por caso do que os outros grupos. Os casos tratados com hormonioterapia em Minas Gerais utilizaram em média um menor número de diferentes procedimentos do que os casos tratados com trastuzumabe no Espírito Santo e Minas Gerais. Foram observadas discrepâncias nos valores médios reembolsados por caso tratado com trastuzumabe entre os estados. O Rio de Janeiro apresentou valor médio de reembolso por caso duas vezes maior do que São Paulo, 2,6 vezes maior do que Minas Gerais e 4,2 vezes maior do que Espírito Santo.

Tabela 4.7: Perfil dos casos novos de câncer de mama identificados pelo grupo de procedimentos inicialmente utilizado para tratamento e por estado, entre janeiro de 2013 e setembro de 2016.

Característica	Grupo de Procedimentos	Espírito Santo n=3.309	Minas Gerais n=15.587	Rio de Janeiro n=12.412	São Paulo n=41.432	
Idade (média ± dp)	Hormonioterapia	58,9 ± 13,6	61,6 ± 13,6	62,9 ± 13,6	62,0 ± 13,5	
	Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante	53,3 ± 11,6	53,7 ± 11,9	55,6 ± 11,7	53,8 ± 11,7	
	Quimioterapia paliativa	52,6 ± 11,5	56,2 ± 13,8	54,7 ± 12,8	55,4 ± 13,2	
	Quimioterapia com trastuzumabe	53,2 ± 11,9	52,9 ± 11,6	54,0 ± 11,7	52,9 ± 11,6	
Casos que residiam em município diferente (%)	Hormonioterapia	78,4	52,7	40,4	42,9	
	Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante	79,9	59,2	42,5	50,6	
	Quimioterapia paliativa	81,5	59,2	41,4	48,3	
	Quimioterapia com trastuzumabe	87,3	58,7	39,8	49,6	
Casos por raça/cor em estágio III ou IV ao iniciar a quimioterapia (%)	Hormonioterapia	Raça/cor branca	31,5	22,5	41,5	28,2
		Raça/cor não branca	43,1	31,6	48,1	28,5
	Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante	Raça/cor branca	44,8	40,8	60,8	46,2
		Raça/cor não branca	53,0	48,2	68,2	46,7
	Quimioterapia paliativa	Raça/cor branca	93,5	86,6	96,2	90,5
		Raça/cor não branca	93,5	93,3	96,7	88,7
	Quimioterapia com trastuzumabe	Raça/cor branca	54,7	44,8	73,2	52,3
		Raça/cor não branca	60,9	52,8	80,0	57,8
Meses de tratamento (média ± dp)	Hormonioterapia	14,6 ± 9,9	15,3 ± 10,4	12,0 ± 9,1	13,9 ± 10,1	
	Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante	5,3 ± 2,6	5,8 ± 2,8	5,1 ± 3,0	5,7 ± 2,7	
	Quimioterapia paliativa	6,9 ± 5,4	7,1 ± 6,0	5,7 ± 4,6	6,7 ± 5,3	
	Quimioterapia com trastuzumabe	8,5 ± 4,3	9,3 ± 4,9	6,2 ± 4,5	9,2 ± 5,3	
Número de diferentes procedimentos utilizados por caso (média ± dp)	Hormonioterapia	1,6 ± 0,8	1,2 ± 0,5	1,4 ± 0,7	1,3 ± 0,6	
	Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,8	1,7 ± 0,7	
	Quimioterapia paliativa	2,2 ± 1,0	1,7 ± 0,8	1,7 ± 0,8	1,8 ± 0,9	
	Quimioterapia com trastuzumabe	2,7 ± 0,9	2,8 ± 1,0	2,2 ± 0,9	2,6 ± 1,0	
Valor médio reembolsado por caso tratado (R\$)	Hormonioterapia	106,06	92,72	100,25	104,23	
	Quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante	861,83	857,41	957,98	921,31	
	Quimioterapia paliativa	1885,17	1771,67	1801,60	1787,68	
	Quimioterapia com trastuzumabe	181,30	287,10	759,69	386,02	

Capítulo 5

Discussão

Este trabalho teve como objetivo analisar a difusão e o perfil de utilização do medicamento biológico trastuzumabe no tratamento do câncer de mama não metastático no Sistema Único de Saúde na Região Sudeste do Brasil.

Segundo a teoria da difusão de Rogers (1983), a fase de pré-crescimento da curva de difusão de uma nova tecnologia envolve a adoção da mesma pelos denominados “inovadores”. Nesta fase a difusão ocorre lentamente, até o momento em que passa a ser adotada pela grande maioria, onde se observa a fase de crescimento da curva.

Ao estudar a difusão do trastuzumabe em seis países europeus (França, Hungria, Polônia, Reino Unido, Rússia e Suécia), Jönsson e Wilking (2014) observaram que a velocidade de difusão do medicamento foi lenta entre os anos de 2000 e 2005 nesses países. A partir de 2005, os autores observaram um aumento da velocidade, o que atribuíram ao grande número de estudos demonstrando que a utilização do trastuzumabe estaria associada com um aumento na sobrevida global, na sobrevida livre da doença e com a redução do risco de morte.

Neste estudo foi observado que a difusão do trastuzumabe nos estados da Região Sudeste ocorreu rapidamente após sua incorporação no Sistema Único de Saúde. Todos os estados apresentaram curvas de difusão com o formato da curva sigmóide, com um curto período pré-crescimento e alcançando a fase de pós-crescimento cerca de seis meses após o início da utilização.

Um dos motivos para a diferença observada na velocidade inicial de difusão do trastuzumabe nos seis países europeus e na Região Sudeste pode ser o tempo decorrido entre a entrada do medicamento no mercado mundial e sua incorporação no SUS. As curvas de difusão do trastuzumabe no estudo de Jönsson e Wilking (2014) representavam a entrada no mercado de uma tecnologia nova, cuja efetividade ainda não era totalmente reconhecida. Por outro lado, a incorporação do medicamento no SUS ocorreu muito após sua entrada no mercado brasileiro, que aconteceu com seu registro na ANVISA em 1999.

A influência de características dos adotantes de uma tecnologia sobre a curva de difusão já foi identificada em estudos anteriores. Wen *et al.* (2011), estudando a difusão de tiazolidinedionas para tratamento de diabetes, observou que hospitais filantrópicos em Taiwan tendiam a difundir mais rapidamente novos medicamentos quando comparados com hospitais de administração pública. Essa diferença também foi observada ao comparar a difusão em diferentes tipos de hospitais. Kozyrskyj (2007) e Garjón (2012) verificaram que a difusão de novas tecnologias varia entre médicos generalistas e especialistas.

Neste estudo, a habilitação, tipo de unidade e natureza jurídica foram as características que influenciaram as curvas de difusão. No Espírito Santo e no Rio de Janeiro a difusão do trastuzumabe foi diferenciada nas unidades com habilitação CACON e UNACON. A unidade CACON localizada no estado do Espírito Santo teve maior velocidade de difusão e maiores percentuais de utilização do que as três unidades UNACON. No Rio de Janeiro, apesar das unidades CACON terem uma longa fase de pré-crescimento, com períodos de não utilização do trastuzumabe, sua fase de pós-crescimento apresenta um nível de utilização mais elevado do que o observado nas UNACON do estado.

Em relação ao tipo de unidade, verificou-se que os hospitais especializados possuíram maior velocidade de difusão do que os hospitais gerais ou de ensino. Embora o câncer de mama seja um tumor prevalente e por isso as unidades com habilitação UNACON estejam preparadas para fornecer o tratamento adequado, é possível que os hospitais especializados no tratamento oncológico e aqueles com habilitação CACON possuam estrutura que permitam melhor acesso à realização dos exames de hibridização *in situ* necessários para a aprovação do uso do medicamento, o que explicaria a difusão mais rápida em maior volume de produção nas unidades com tais características.

Em relação à natureza jurídica, em Minas Gerais as unidades privadas difundiram mais rapidamente o trastuzumabe do que as unidades públicas do estado. Já no Rio de Janeiro e em São Paulo, as unidades públicas foram aquelas com maior velocidade de difusão do medicamento, embora com diferenças entre os estados. Em São Paulo, as unidades públicas e privadas alcançaram um mesmo nível de utilização na fase de pós-crescimento apesar de apresentarem velocidades de difusão diferenciadas. Por outro lado, no Rio de Janeiro, os percentuais de utilização do trastuzumabe nas unidades públicas foi muito superior ao observado nas privadas. Considerando que a compra do trastuzumabe é realizada pelo Ministério da Saúde para posterior distribuição

para as unidades, os resultados observados aparentam ser reflexo direto da distribuição da rede de assistência e não fruto de diferenças na capacidade de obtenção do medicamento.

Outros fatores que podem ter influenciado na rapidez com que o medicamento se difundiu são: que a Região Sudeste concentra 45% de todos os estabelecimentos de saúde, 48% dos estabelecimentos com habilitação para tratamento de câncer (DATASUS, 2017) e 55,2% do PIB brasileiro (IBGE, 2017b). Dada a diversidade macroeconômica das Regiões do Brasil, é possível que esse processo não ocorra com a mesma velocidade nas demais regiões.

Passando à análise dos percentuais de utilização calculados, a difusão do trastuzumabe, utilizando o cálculo previsto no protocolo de incorporação do medicamento, gerou percentuais de utilização na fase de pós-incorporação que variaram entre 1,9% e 6,4%. A portaria de incorporação do trastuzumabe definiu um teto máximo de utilização do medicamento, de 30% do total de procedimentos para tratamento do câncer de mama (BRASIL, 2013a). Utilizando a forma alternativa de cálculo, desconsiderando-se da produção total os grupos “Hormonioterapia” e “Quimioterapia paliativa”, os percentuais de utilização do medicamento aumentaram para cerca de 25% em toda a Região Sudeste, com o Rio de Janeiro ultrapassando o percentual de 30% nos últimos meses analisados. Tais percentuais se encontram mais próximos do teto previsto, o que pode indicar uma distribuição do medicamento para grande parcela do público-alvo.

Buscando outra forma de analisar como se deu a difusão do trastuzumabe pelos estados da Região Sudeste, foi avaliada a difusão do medicamento pelos casos tratados. O percentual de casos novos (casos de câncer de mama com data de identificação entre janeiro de 2013 e setembro de 2016) tratados com trastuzumabe variou entre 7,8% no Espírito Santo e 16,3% no Rio de Janeiro. Por outro lado, ao analisar todos os casos tratados (casos de câncer de mama tratados entre janeiro de 2013 e setembro de 2016, independente da data de identificação do câncer), esse percentual caiu para 4,8% no Espírito Santo e 9,3% no Rio de Janeiro. Essa variação pode ser explicada pelo elevado número de casos tratados com hormonioterapia, cujo tempo médio de tratamento é superior ao dos demais grupos de procedimentos. Ao analisar todos os casos tratados, o número de casos que utilizaram hormonioterapia aumentou entre 3,1 vezes em São Paulo e 3,7 vezes em Minas Gerais. Efeito semelhante foi causado pela quimioterapia paliativa, cujo total de casos novos na Região Sudeste é menor do que o número de

casos novos tratados com trastuzumabe, porém é maior ao se considerarem todos os casos tratados. Assim, ao analisar todos os casos tratados no período no estudo, deve-se considerar a influência do tempo de tratamento de cada terapia.

Os casos novos e os casos tratados foram também avaliados anualmente e o número de casos observados foi comparado com as estimativas do INCA. Em relação ao número de casos estimados superexpressando HER2, em 2013 o número de casos novos variou entre 14% em São Paulo e 19,1% no Rio de Janeiro. Esses percentuais tiveram grande aumento em 2014, continuando a crescer nos anos posteriores, alcançado valores de 39,3% em São Paulo e 51,3% em Minas Gerais. A mesma análise, porém, utilizando todos os casos tratados no período do estudo gerou resultados diferentes, com os percentuais calculados para 2013 sendo maiores do que os observados nos anos posteriores. Além disso, em 2013 observou-se que o número de casos tratados foi 2,3 vezes maior do que o número de casos novos no Rio de Janeiro e 3,2 vezes maior em São Paulo. Já em 2014 o número de casos tratados e de casos novos se torna muito semelhante, o que se mantém nos demais anos. Esses resultados comparados revelam a existência de uma demanda acumulada de pacientes que aguardavam a incorporação do medicamento, algumas talvez utilizando outras terapias, e que passaram a utilizar o medicamento após sua oferta no SUS.

Deve-se considerar a possibilidade da perda de casos durante seu processo de identificação na base de dados, o poderia representar uma redução no percentual de casos tratados com trastuzumabe. A prevalência da superexpressão de HER2 é de 15% a 25% dos tumores de mama segundo estudos internacionais (SLAMON *et al.*, 2001; ROSS *et al.*, 2009; KRISHNAMURTI *et al.*, 2014). Valores semelhantes foram encontrados na população brasileira em estudo pioneiro realizado no Brasil. Esse estudo utilizou 5.687 amostras de tumores das cinco regiões do Brasil, no qual a superexpressão de HER2 foi identificada em 19,4% delas, com percentuais que variando entre 17,6% na Região Sudeste, 17,8% na Região Sul, 21,3% na Região Nordeste, 21,6% na Região Centro-Oeste e 24,0% na Região Norte (CARVALHO *et al.*, 2014). Resultado semelhante foi verificado em outro estudo (ARIAS *et al.*, 2017), com uma amostra de 1.302 pacientes, das quais 20% foram positivas para superexpressão do HER2, com percentuais regionais variando de 15,5% das amostras provenientes da Região Sul, 17,4% da Região Sudeste, 20,9% do Nordeste, 25% das amostras do Centro-Oeste e 34,7% da Região Norte. Assim, esses dois estudos fornecem indícios de que a prevalência da superexpressão do HER2 no Brasil não é divergente daquela

identificada em outros países. Também fortalecem o cálculo utilizado para estimar o número potencial de casos com superexpressão de HER2, de 20% dos novos casos estimados pelo INCA.

Assim, a análise dos casos novos de câncer de mama mostrou que o Rio de Janeiro foi o estado com o percentual de casos com acesso ao trastuzumabe mais próximo do descrito na literatura. Por outro lado, Minas Gerais e Espírito Santo foram os estados com maior proporção de casos identificados e tratados com trastuzumabe em relação às estimativas do INCA. No entanto, esses percentuais ainda não alcançaram metade do número de casos estimados. Além da perda de casos durante o processo de identificação, outro fator que poderia influenciar o percentual de casos utilizando trastuzumabe encontrado está ligado à identificação dos casos HER2 positivo, necessária para o uso do medicamento. Garjón *et al.* (2012), ao estudarem a difusão de oito novas drogas na Espanha, associaram a lenta difusão do medicamento etoricoxib com a exigência de uma aprovação prévia à prescrição do mesmo. A Portaria (BRASIL, 2013a) que incorporou o trastuzumabe também incorporou o procedimento referente à realização do exame para quantificação da expressão de HER2 por hibridização *in situ*. Embora fosse esperado que a realização do exame e o uso do medicamento estivessem associados, foram identificados poucos registros referentes à realização do exame pelo SUS, com ausência de registro no Rio de Janeiro (DATASUS, 2017). Essa baixa produção de exames pode estar relacionada tanto à não oferta do exame quanto ao sub-registro no sistema SIA/SUS.

Deve-se considerar também que mesmo tendo acesso ao exame, pacientes com superexpressão do HER2 podem ser incorretamente classificadas. Por exemplo, no estudo de Wludarski *et al.* (2012), foi observada uma baixa concordância (34,2%) entre os resultados dos exames de imunohistoquímica e hibridização realizados em laboratórios locais e de referência no Brasil. Em outro estudo, realizado no Hospital Universitário de Brasília, foram encontradas proporções de pacientes com superexpressão de HER2 abaixo do preconizado pela epidemiologia (13,43%), possivelmente devido a falhas técnicas durante a coleta e análise (BORGES *et al.*, 2012). Esses estudos demonstram que a acurácia dos testes é crítica para identificar os pacientes que irão se beneficiar e evitar a expô-los a terapias desnecessárias.

Além dos fatores ligados aos exames confirmatórios da superexpressão do HER2, os percentuais de casos utilizando trastuzumabe também podem estar relacionados a dificuldades no acesso ao tratamento integral do câncer de mama. A

variabilidade no acesso a medicamentos já foi observada em estudos como o de Emery e Buch (2002), que analisaram a variação geográfica no acesso a biológicos no Reino Unido ou o de Lu *et al.* (2005), que verificaram diferenças no acesso a tratamento reumatológico entre regiões da Austrália. Ao estudar os determinantes que afetam a prescrição de novas drogas para tratamento de diabetes em Taiwan, Liu *et al.* (2011) observaram que o acesso a novas drogas não é uniforme entre os pacientes, mesmo nos países com sistemas de saúde universais. Neste estudo, os menores percentuais de casos tratados no Espírito Santo podem ser parcialmente explicados pelas características da rede de assistência quimioterápica verificadas no estado: menor oferta de serviços e concentração dos serviços na capital. Outros estudos já verificaram como a distância viajada pelos pacientes pode ser uma barreira ao tratamento, o que no caso do câncer de mama, que demanda a realização de procedimentos frequentes, aumenta a dificuldade do acesso e adesão ao tratamento (LARSON e FLEISHMAN, 2003; KOPPENS *et al.*, 2005; MARQUES *et al.*, 2015). O estudo de SCHNEIDERS *et al.* (2016) sobre os fatores que influenciam a difusão de novas tecnologias no Brasil também identificaram a desigualdade na oferta de serviços de saúde como fator relevante no processo.

Ao analisar o perfil dos casos tratados com trastuzumabe, observou-se que eram mais jovens que aqueles tratados com outros grupos de procedimentos. Embora não existam muitos estudos que estabeleçam uma associação definitiva entre idade e superexpressão de HER2, um estudo realizado no Brasil verificou que as pacientes com superexpressão de HER2 foram significativamente mais jovens (CARVALHO *et al.*, 2014). Além disso, os tumores em pacientes mais jovens tendem a ser mais agressivos e de pior prognóstico.

Outra característica dos casos tratados com trastuzumabe, observada em todos os estados, foi o elevado percentual de entrada no sistema já em estágio III (localmente avançado) ou IV (metastático), especialmente no Rio de Janeiro. Isso pode estar refletindo um desempenho inadequado dos programas de rastreamento do câncer de mama ou mesmo uma demora entre o diagnóstico do caso e o início do tratamento. A dificuldade em oferecer acesso ao diagnóstico precoce e ao tratamento integral nos casos de câncer de mama tem repercussão negativa no prognóstico da doença (OLIVEIRA *et al.*, 2011). O desempenho dos programas de rastreamento e o registro dos casos exercem grande influência no padrão de mortalidade por câncer de mama no Brasil (SMITH, *et al.*, 2006). Dois estudos, com foco na atuação dos profissionais da enfermagem na Atenção Primária no Brasil (CORREA *et al.*, 2012; MORAES, 2016),

identificaram brechas na atuação desses profissionais, tais como: falta de conhecimento da periodicidade do exame, da faixa etária para início do rastreamento e das diferentes condutas relativas a pacientes com alto ou baixo risco para o desenvolvimento da neoplasia. Outro estudo (AZEVEDO e SILVA *et al.*, 2014), que avaliou a realização de mamografias no Brasil, verificou uma cobertura de 57,2% da população na faixa etária recomendada (50 a 69 anos) e uma elevada proporção (26,5%) de mamografias realizadas em usuárias na faixa etária de 40 a 49 anos, não pertencentes à população alvo do rastreamento.

Segundo Coates (1999), o atraso no tratamento do câncer de mama pode ocorrer em três períodos críticos: do aparecimento dos sintomas até a procura pelo serviço de saúde; do primeiro atendimento até a confirmação diagnóstica; e do diagnóstico até o início do tratamento. Estudo retrospectivo de Medeiros *et al.* (2015), que avaliou mulheres diagnosticadas com câncer de mama no Brasil entre 2000 e 2011, verificou que em 63,1% dos casos o intervalo entre diagnóstico e início do tratamento esteve dentro do período preconizado, que é de até 60 dias. Outro estudo, realizado com pacientes de um hospital de referência no Rio de Janeiro, verificou que o tempo entre a primeira consulta e a confirmação diagnóstica foi de 6,5 meses e que em 51% dessas pacientes, o diagnóstico ocorreu em estádios III ou IV (REZENDE *et al.*, 2009). Esses resultados sugerem que estratégias devem ser implementadas não somente para garantir a atenção integral às pacientes, mas também para reduzir o tempo para o início do tratamento.

Além do desempenho dos programas de rastreamento, Barry e Breen (2005) observaram que para indivíduos com câncer de mama, um dos fatores determinantes do diagnóstico com a doença já em estágio avançado foi a residência em áreas com pouca oferta de serviços de saúde. Isso não foi observado neste estudo, pois o estado com a pior distribuição de unidades pelos municípios e o maior percentual de pacientes viajando para outros municípios em busca de tratamento foi o Espírito Santo, porém o estado com os maiores percentuais de casos diagnosticados em estágio avançado foi o Rio de Janeiro. Nos casos com superexpressão de HER2, o tempo entre o diagnóstico do câncer de mama e início do tratamento pode aumentar pela necessidade da realização dos exames confirmatórios.

Também foi observado que os percentuais de estágio III ou IV foram maiores nos grupos de pacientes não brancas em todos os grupos de procedimentos, com uma única exceção (Quimioterapia paliativa no estado de São Paulo). Estudos que avaliaram

fatores relacionados aos pacientes que afetam a difusão de novas tecnologias observaram que características dos indivíduos, como sexo, idade, raça, renda e escolaridade podem agir como barreiras à difusão. Por exemplo, em um estudo realizado nos Estados Unidos foi verificado que no grupo de mulheres negras e idosas houve uma menor redução da mortalidade por câncer de mama, quando comparado com outros grupos de pacientes (TYCZINSKY *et al.*, 2006). Avaliando a difusão do medicamento docetaxel no tratamento do câncer de próstata, Unger *et al.* (2015) verificaram que dentre pacientes negros sua difusão foi mais lenta. Outra barreira à difusão de novas tecnologias é a idade, sendo observado que, nos pacientes mais idosos, o acesso a novos tratamentos oncológicos foi menor. Isto pode estar relacionado a uma pior tolerância aos novos tratamentos, a um viés clínico ou mesmo a recusa dos pacientes ao tratamento (LOWENFELD *et al.*, 2015, UNGER *et al.*, 2015). A disparidade no acesso aos cuidados de saúde, levando a estadiamento mais avançado no diagnóstico, é apontada por TYCZINSKY *et al.*, 2006, WANG *et al.*, 2008 como o principal fator relacionado às diferenças no declínio da mortalidade por câncer de mama entre subgrupos populacionais.

Os procedimentos com trastuzumabe utilizados em cada estado tanto podem auxiliar na definição do perfil dos casos tratados como também revelar tendências regionais no uso de uma nova tecnologia. Espírito Santo, Minas Gerais e São Paulo optaram por usar o medicamento preferencialmente em monoquimioterapia após tratamento cirúrgico. Por outro lado, quase 40% do total de procedimentos com trastuzumabe no Rio de Janeiro foram de poliquimioterapia prévia à cirurgia. O tratamento quimioterápico prévio frequentemente se destina à redução de tumores para torná-los operáveis. Esse padrão de utilização pode ser indicativo da maior gravidade dos casos tratados no Rio de Janeiro e está de acordo com o perfil identificado dos casos. Essa diferença no perfil de utilização do medicamento se refletiu no valor médio reembolsado por caso tratado, que no Rio de Janeiro foi muito superior ao dos demais estados.

No início de agosto de 2017 foi publicada no Diário Oficial da União a Portaria SCTIE/MS nº 29 que aprovou a incorporação do trastuzumabe para tratamento do câncer de mama HER2 positivo metastático (BRASIL, 2017). Ao longo dos próximos anos será possível acompanhar o impacto dessa incorporação no número de casos diagnosticados em estádios avançados que terão acesso ao medicamento.

Este trabalho buscou analisar a difusão do trastuzumabe após sua incorporação no SUS e analisar que fatores poderiam influenciar no seu acesso pela população. As análises demonstraram que o acesso ao medicamento ocorreu nos quatro estados, com algumas diferenças relacionadas à organização da rede de assistência. A análise das curvas de difusão indicou que cerca de seis meses após sua incorporação no SUS sua utilização alcançou a fase de pós-crescimento, sem demonstrar tendências de aumento.

Com base nos achados, é possível que a principal barreira ao acesso ao trastuzumabe esteja no diagnóstico das pacientes com câncer e no acesso à rede de assistência oncológica para tratamento e controle da doença. No entanto, não somente a ampliação do acesso ao medicamento deve ser analisada. O monitoramento da utilização do trastuzumabe deve ser realizado de forma a se estimar quais as repercussões da incorporação do trastuzumabe e seu impacto sobre a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.

Capítulo 6

Conclusão

A difusão do trastuzumabe nos quatro estados da Região Sudeste apresentou diferentes padrões, tanto na velocidade de adoção e proporção de uso do medicamento dentro dos procedimentos de quimioterapia como na indicação de uso. No entanto, apesar das diferenças, essa difusão ocorreu rapidamente após a entrada do medicamento no SUS e atualmente sua utilização encontra-se estabilizada, sem tendências de aumento no seu uso, alcançando no Rio de Janeiro um percentual de casos novos tratados com o medicamento semelhante ao estimado pela epidemiologia. Minas Gerais e Espírito Santo foram os estados que trataram com trastuzumabe mais casos de câncer de mama, em relação ao número de novos casos estimados. Nos casos tratados com trastuzumabe foi mais frequente o início da quimioterapia em estádios III ou IV, quando comparados com os casos que receberam outros tratamentos. Os diferentes padrões de difusão e utilização do trastuzumabe parecem ser consistentes com as diferenças na rede de assistência quimioterápica para tratamento do câncer de mama disponibilizada à população e com as possíveis barreiras à difusão do medicamento existentes.

Referências Bibliográficas

- ABELSON, J., COLLINS, P. A., 2009. “Media Hying and the “Herceptin Access Story”: An Analysis of Canadian and UK Newspaper Coverage”. *Health Policy*, v. 4, n. 3, pp. e113–e128.
- ADES, F., SENTERRE, C., ZARDAVAS, D., et al., 2014. “An exploratory analysis of the factors leading to delays in cancer drug reimbursement in the European Union: The trastuzumab case”. *Eur J Cancer*, v. 50, n. 18, pp. 3089–3097.
- AGUIAR, F. P., MELO, E. C. P., OLIVEIRA, E. X. G., et al., 2013. “Confiabilidade da informação sobre município de residência no Sistema de Informações Hospitalares - Sistema Único de Saúde para análise do fluxo de pacientes no atendimento do câncer de mama e do colo do útero”. *Cad Saúde Coletiva*, v. 21, n. 2, pp. 197-200.
- ARIAS, V. E. A., GOBB, H., IOSHIIS. O., et al., 2017. “Assessment of HER-2 status in invasive breast cancer in Brazil”. *Rev Assoc Med Bras*, v. 63, n. 7, pp. 566-574.
- AZEVEDO e SILVA, G., BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M.T., AQUINO, E.M.L., et al., 2014. “Acesso à detecção precoce do câncer de mama no Sistema Único de Saúde: uma análise a partir dos dados do Sistema de Informações em Saúde”. *Cad. Saúde Pública*, v. 30, n. 7, pp. 1537-1550.
- BARRY, J., BREEN, N., 2005. “The importance of place of residence in predicting late stage diagnosis of breast or cervical cancer”. *Health & Place*, v. 11, n.1, pp. 15-29.
- BECKER, S., 2015. “A historic and scientific review of breast cancer: The next global healthcare challenge”. *Int J Gynaecol Obstet*, v.131, Suppl.1, pp.S36–S39.
- BENJAMIN, L., MAROUN, R., MAUREL, F., et al., 2015. “Patterns of use of oral anticancer treatments in France a Retrospective Analysis of Cancer Treatments given Orally”. *Curr Med Res Opin*, v. 31, n. 2, pp. 323-32.
- BERNDT, E. R., DANZON, P. M., KRUSE, G. B., 2007. “Dynamic Competition in Pharmaceuticals”. *Managerial and Decision Economics*, v. 28, n. 4-5, pp. 231-50.
- BERTUCCI, F., BIRNBAUM, D., GONÇALVES, A., 2006. “Proteomics of breast cancer: principles and potential clinical applications”. *Molecular & Cellular Proteomics*, v. 5, n. 10, pp. 1772-1786.
- BOOTH-CLIBBORN, N., PACKER, C., STEVENS, A., 2000. “Health Technology diffusion rates statins, coronary stents and MRI in England”. *Int J Technol Assess Health Care*, v. 16, n. 3, pp. 781-6.
- BORGES, T. O., VOGT, M. F. B., SALUM, F. C. A, et al., 2012. “Avaliação da taxa de positividade do receptor HER2 e da influência de três tipos de biópsia mamária no

resultado imunohistoquímico em mulheres com câncer de mama invasivo”. *Rev Bras Mastologia*, v. 22, n. 3, pp. 83-89.

BOURDEANU, L., LUU, T., 2014. “Targeted therapies in breast cancer: Implications for advanced oncology practice”. *J Adv Pract Oncol*, v. 5, n. 4, pp. 246-60.

BRASIL, 1993. Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde, Portaria nº 170 de 17 de dezembro de 1993, “Estabelece as seguintes normas para o credenciamento de hospitais que realizam procedimentos de alta complexidade em Câncer”. *Diário Oficial da União*, 20 de dezembro de 1993, Brasília, D.F.

BRASIL, 1998. Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde, Portaria nº 3.535 de 2 de setembro de 1998, “Estabelece critérios para cadastramento de centros de atendimento em oncologia”. *Diário Oficial da União*, 3 de setembro de 1998, 1:75, Brasília, D.F.

BRASIL, 2005a. Ministério da Saúde/Gabinete do Ministro, Portaria nº 2.439, de 08 de dezembro de 2005, “Institui a Política Nacional de Atenção Oncológica: Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos, a ser implantada em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão”. *Diário Oficial da União*, 9 de dezembro de 2005, 1:80-81, Brasília, D.F.

BRASIL, 2005b. Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde, Portaria nº 741, de 19 de dezembro de 2005, “Define as Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia, os Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) e os Centros de Referência de Alta Complexidade em Oncologia e suas aptidões e qualidades”. *Diário Oficial da União*, 20 de dezembro de 2005, Brasília, D.F.

BRASIL, 2010. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução nº 55, de 16 de dezembro de 2010, “Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências”. *Diário Oficial da União*, 17 de dezembro de 2010, Brasília, D.F.

BRASIL, 2011^a. Lei n.º 12.401, de 28 de abril de 2011, “Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS”. *Diário Oficial da União*, 29 de abril de 2011; 81:1-2, Brasília, D.F.

BRASIL, 2011b. Decreto n.º 7.646, de 21 de dezembro de 2011, “Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências”. *Diário Oficial da União*, 22 de dezembro de 2011; 245:3-5, Brasília, D.F.

BRASIL, 2012. Conselho Nacional de Saúde, Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, “Aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos”. *Diário Oficial da União*, 13 de junho de 2013; 1:59-62, Brasília, D.F.

- BRASIL, 2013^a. Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde, Portaria nº73, de 30 de janeiro de 2013, “Inclui procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS e estabelece protocolo de uso do trastuzumabe na quimioterapia do câncer de mama HER2 positivo inicial e localmente avançado”. *Diário Oficial da União*, 31 de janeiro de 2013, 1:58-60, Brasília, D.F.
- BRASIL, 2013b. Ministério de Saúde/Gabinete do Ministro, Portaria nº 874, de 16 de maio de 2013, “Institui a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)”. *Diário Oficial da União*, 17 de maio de 2013, Brasília, D.F.
- BRASIL, 2014. Ministério de Saúde/Gabinete do Ministro, Portaria nº 483, de 1º de abril de 2014, “Redefine a Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e estabelece diretrizes para a organização das suas linhas de cuidado”. *Diário Oficial da União*, 2 de abril de 2014, 1:50, Brasília, D.F.
- BRASIL, 2015^a. Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde, Portaria nº1.008, de 30 de setembro de 2015, “Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama”. *Diário Oficial da União*, 01 de outubro de 2015, 1:101-108, Brasília, D.F.
- BRASIL, 2015b. Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde/Departamento de Regulação, Avaliação e Controle/Coordenação Geral de Sistemas de Informação, “Manual de Base Técnicas da Oncologia – SIA/SUS – Sistema de Informações Ambulatoriais”, 21ª Edição. Setembro de 2015, 135p.
- BRASIL, 2016. Conselho Nacional de Saúde, Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016, “Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais cujos procedimentos metodológicos envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com os participantes ou de informações identificáveis ou que possam acarretar riscos maiores do que os existentes na vida cotidiana, na forma definida nesta Resolução”. *Diário Oficial da União*, 24 de maio de 2016, 1:44-46, Brasília, D.F.
- BRASIL, 2017. Ministério de Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Portaria nº 29, de 02 de agosto de 2017, “Torna pública a decisão de incorporar o trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS”. *Diário Oficial da União*, 3 de agosto de 2017, 1:114, Brasília, D.F.
- BREKKE, K. R., DALEN, D. M., HOLMAS, T. H., 2014. “Diffusion of pharmaceuticals cross-country evidence of anti-TNF drugs”. *Eur J Health Econ*, v. 15, n. 9, pp. 937-51.
- BURSTEIN, H. J., 2005. “The distinctive nature of HER2-positive breast cancers”. *N Engl J Med*, v. 353, n. 16, pp. 1652-1654.

- CASTRO, M. F., GUCCIO, C., PIGNATARO, G., et al., 2014. “The effects of reimbursement mechanisms on medical technology diffusion in the hospital sector in the Italian NHS”. *Health Policy*, v. 115, n. 2-3, pp. 215-29.
- CHEANG, M. C., CHIA, S. K., VODUC, D., et al., 2009. “Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer”. *J Natl Cancer Inst*, v.101, n. 10, pp.736–750.
- CIRQUEIRA, M. B., MOREIRA, M. A. R., SOARES, L. R., et al., 2011. “Subtipos moleculares do câncer de mama”. *Femina*, v. 39, n. 10, pp. 499 – 503.
- CNES - Cadastro Nacional de Estabelecimentos em Saúde, 2016. Disponível em:< <http://cnes.datasus.gov.br/>>, Acesso em: 08 de dezembro de 2016.
- COATES, A. S., HÜRNY, C., PETERSON, H. F., et al., 2000. “Quality-of-life scores predict outcome in metastatic but not early breast cancer”. *J Clin Oncol*, v.18, n. 22, pp. 3768–3774.
- COATES, A. S., 1999. “Breast cancer: delays, dilemmas, and delusions”. *Lancet*, v. 353, n. 9158, pp. 1112-1113.
- COOK, A., PACKER, C., STEVENS, A., et al., 2004. “Influences upon the diffusion of thrombolysis for acute myocardial infarction in England”. *Int J Technol Assess Health Care*, v. 20, n. 4, pp. 537-44.
- CORRÊA A. C. P., ARAÚJO, E.F., RIBEIRO, A.C., et al., 2012. “Perfil sociodemográfico e profissional dos enfermeiros da atenção básica à saúde de Cuiabá - Mato Grosso”. *Rev Eletr Enferm*, v. 14, n. 1, pp. 171-80.
- DATASUS - Departamento de Informática do SUS, SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS, 2016. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0901&item=1&acao=22&pad=31655>>, Acesso em: 17 de outubro de 2016.
- DATASUS - Departamento de Informática do SUS, 2017. TABNET – Tabulador para internet, Rede Assistencial, Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0204&id=6906>>, Acesso em: 08 de março de 2017.
- DESIRAJU, R., NAIR, H., CHINTAGUNTA, P., 2004. “Diffusion of new pharmaceuticals drugs in developing and developed nations”. *Int J Res Mark*, v. 21, n. 4, pp. 341-57.
- EMERY, P., BUCH, M., 2002. “Treating rheumatoid arthritis with tumour necrosis factor alpha blockade”. *BMJ*, v. 324, n. 7333, pp. 312–3.
- FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., DIKSHIT, R., et al., 2015. “Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012”. *Int J Cancer*, v. 136, n. 5, pp. E359-E386.
- FREE, M. J., 2004. “Achieving appropriate design and widespread use of health care technologies in the developing world. Overcoming obstacles that impede the

adaptation and diffusion of priority technologies for primary health care”. *Int J Gynaecol Obstet*, v. 85, Suppl. 1, pp. S3-13.

GALLINI, A., DONOHUE, J. M., USKAMP, H. A., 2013. “Diffusion of antipsychotics in the US and French markets, 1998-2008”. *Psychiatr Serv*, v. 64, n. 7, pp. 680-7.

GARJON, F. J., AZPARREN, A., VERGARA, I., et al., 2012. “Adoption of new drugs by physicians a survival analysis”. *BMC Health Serv Res*, v. 12, n. 56, pp. 1-8.

GOLDHIRSCH, A., WOOD, W.C., COATES, A.S., et al., 2011. “Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer, 2011”. *Ann Oncol*, v. 22, n. 8, pp. 1736-47.

HANAHAN, D., WEINBERG, R. A., 2011. “Hallmarks of cancer: the next generation”. *Cell*, v. 144, n. 5, pp. 646–674.

HERSHMAN, D. L., RICHARDS, C. A., KALINSKY, K., et al., 2012. “Influence of health insurance, hospital factors and physician volume on receipt of immediate post-mastectomy reconstruction in women with invasive and non-invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, v. 136, n. 2, pp. 535–545.

HUGH, J., HANSON, J., CHEANG, M. C., et al., 2009. “Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 Trial”. *J Clin Oncol*, v.27, n. 8, pp. 1168–1176.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2017a. “Brasil em Síntese”. Disponível em: < <https://cidades.ibge.gov.br/> >, Acesso em: 25 de junho de 2017.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2017b. “Contas Regionais do Brasil – PIB pela ótica da renda”. Disponível em: ftp://ftp.ibge.gov.br/ContasRegionais/2013/PIB_Renda_Revisto.pdf, Acesso em: 25 de junho de 2017.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2010. *Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional, v.4*. Instituto nacional de Câncer, Coordenação de Prevenção e Vigilância, Rio de Janeiro.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2011. “Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil”. Disponível em:< http://portal.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/estimativas-de-incidencia-de-cancer2012/estimativas_incidencia_cancer_2012.pdf>. Acesso em: 12 de setembro de 2017.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2014. “Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil”. Disponível em http://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/Estimativa_2014.pdf>. Acesso em: 12 de setembro de 2017.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2015. “Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil”. Disponível em:

<<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016v11>>. Acesso em: 12 de setembro de 2017.

- JOENSUU, H., BONO, P., KATAJA, V., et al., 2009. "Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial". *J Clin Oncol*, v. 27, n. 34, pp. 5685-5692.
- JÖNSSON, B., WILKING, N., 2014. "New cancer drugs in Sweden: Assessment, implementation and access". *Journal of Cancer Policy*, v. 2, pp. 45-62.
- KELSEY, J. L., GAMMON, M. D., JOHN, E. M., 1993. "Reproductive factors and breast cancer". *Epidemiol Rev*, v. 15, n. 1, pp. 36-47.
- KLEIN, H. E., HASENCLEVER, L., MACHADO, C. J. S., 2011. "Regulação e difusão de tecnologias e sua influência na capacitação tecnológica em saúde dos países em desenvolvimento". *Rev Bras Cien Tecnol e Soc*, v. 2, n. 2, pp. 130-49.
- KNIPP, B. S., DIMICK, J. B., ELIASON, J. L., et al., 2004. "Diffusion of new technology for the treatment of renovascular hypertension in the United States: Surgical revascularization versus catheter-based therapy, 1988-2001". *J Vasc Surg*, v. 40, n. 4, pp. 717-23.
- KOPPENS, J. M., DAI, S., MORA, J., 2005. "Factors related to non-attendance in a public eye clinic". *Clin Exp Ophthalmol*, v. 33, n. 5, pp. 553-4.
- KORDA, R. J., CLEMENTS, M. S., DIXON, J., 2011. "Socioeconomic inequalities in the diffusion of health technology: Uptake of coronary procedures as an example". *Soc Sci Med*, v. 72, n. 2, pp. 224-9.
- KOZYRSKYJ, A., RAMOND, C., RACHER, A., 2007. "Characterizing early prescribers of newly marketed drugs in Canada: a population-based study". *Eur J Clin Pharmacol*, v. 63, n. 6, pp. 597-604.
- KRISHNAMURTI, U., SILVERMAN, J. F., 2014; "HER2 in breast cancer: a review and update"; *Adv Anat Pathol*, v. 21, n. 2, pp. 100-107.
- LANJOUW, J. O., 2005; "Patents, Price Controls, and Access to New Drugs: How Policy Affects Global Market Entry". *NBER Working Paper n°11321*, National Bureau of Economic Research, Cambridge, M. A.
- LARSON, S. L., FLEISHMAN, J. A., 2003. "Rural-urban differences in usual source of care and ambulatory service use: analyses of national data using Urban Influence Codes". *Med Care*, v. 41, Suppl. 7, pp. III65-III74.
- LIEDTKE, C., MAZOUNI, C., HESS, K. R., et al., 2008. "Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer". *J Clin Oncol*, v.26, pp. 1275-81.
- LIU, Y. M., YANG, Y. H., HSIEH, C. R., 2011. "The determinants of the adoption of pharmaceutical innovation: evidence from Taiwan". *Soc Sci Med*, v. 72, n. 6, pp. 919-27.

- LOUREIRO, S., SIMÕES, B., ARAGÃO, E., et al., 2007. “Diffusion of Medical Technology and Equity in Health in Brazil”. *Eur J Develop Res*, v. 19, n. 1, pp. 66-80.
- LOWENFELD, L., DATTA, J., LEWIS Jr, R. S., et al., 2015. “Multimodality Treatment of T4 Gastric Cancer in the United States: Utilization Trends and Impact on Survival”. *Ann Surg Oncol*, v. 22, Suppl. 3, pp. S863-72.
- LU, C. Y., RITCHIE, J., WILLIAMS, K. M., et al., 2005. “Recent developments in targeting access to high cost medicines in Australia”. *Aust New Zealand Health Policy*, v.2, n. 28, pp. 1-8.
- MACHADO-ALBA, J. E., TORRES, D., PORTILLA, A., et al., 2015. “Results of the Inclusion of New Medications in the Obligatory Health System Plan in Colombia, 2012–2013”. *Value Health Reg Iss*, v. 8, pp. 28-35.
- MARQUES, A. P., MACEDO, A. F., PERELMAN, J., et al., 2015. “Diffusion of anti-VEGF injections in the Portuguese national health system”. *BMJ Open*, v. 5, n. 11, e009006. doi:10.1136/bmjopen-2015-009006.
- MATUSHANSKY, I., CRUZ, F. D., INSEL, B. J., et al., 2013. “Chemotherapy Use in Elderly Patients with Soft Tissue Sarcoma: A Population-based Study”. *Cancer Inv*, v. 31, n. 2, pp. 83-91.
- MAYOR, S., 2006. “NICE approves trastuzumab for early stage breast cancer”. *BMJ*, v. 332, n. 7555, pp. 1409.
- MEDEIROS, G. C., BERGMANN, A., AGUIAR, S. S., et al., 2015. “Análise dos determinantes que influenciam o tempo para o início do tratamento de mulheres com câncer de mama no Brasil”. *Cad. Saúde Pública*, v. 31, n. 6, pp. 1269-1282.
- MORAES, D. C., ALMEIDA, A. M., FIGUEIREDO, E. N., et al., 2016. “Opportunistic screening actions for breast cancer performed by nurses working in primary health care”, *Rev Esc Enferm USP*, v. 50, n.1, pp. 14-21.
- MOURA, L., SCHMIDT, M. I., DUNCAN, B. B., et al., 2009. “Monitoramento da doença renal crônica terminal pelo subsistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade - Apac - Brasil, 2000 a 2006”. *Epidemiol. Serv. Saúde*, v. 18, n. 2, pp. 121-131.
- MOURA, L., PRESTES, I. V., DUNCAN, B. B., 2014. “Construção de base de dados nacional de pacientes em tratamento dialítico no Sistema Único de Saúde, 2000-2012”. *Epidemiol. Serv. Saúde*, v. 23, n. 2, pp. 227-238.
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE - NICE, 2002. “Technology appraisal 34 - Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer”. Disponível em: <http://guidance.nice.org.uk/TA34>. Acesso em: 13 de outubro de 2017.
- OLIVEIRA, E. X. G., MELO, E. C. P., PINHEIRO, R. S., et al., 2011. “Acesso à assistência oncológica: mapeamento dos fluxos origem-destino das internações e

dos atendimentos ambulatoriais. O caso do câncer de mama”. *Cad. Saúde Pública*, v. 27, n. 2, pp. 317-326.

ONITILLO, A. A., ENGEL, J. M., GREENLEE, R. T., et al., 2009. “Breast Cancer Subtypes based on ER/OR and HER2 expression: Comparison of Clinicopathologic Features and Survival”. *Clin Med Res*, v. 7, n. 1, pp. 4-13.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2008, “CID-O Classificação Internacional de Doenças para Oncologia – 10ª versão”. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>>. Acesso em: 12 de setembro de 2017.

PACKER, C., STEVENS, A., COOK, A., et al., 2004. “Diffusion of thrombolysis for acute myocardial infarction from 1981 to 2000 in England: trend analysis and comparison with need”. *Int J Technol Assess Health Care*, v. 20, n. 4, pp. 531-6.

PACKER, C., SIMPSON, S., STEVENS, A., et al., 2006. “International diffusion of new health technologies: A ten-country analysis of six health technologies”. *Int J Technol Assess Health Care*, v. 22, n. 4, pp. 419-28.

PECHLIVANOGLU, P., VEHOF, J., van AGTHOVEN, M., et al., 2010. “Diffusion of a new drug: a comparative analysis of adoption, treatment complexity, and persistence of risperidone long-acting injectable therapy in the Netherlands”. *Clin Ther*, v. 32, n. 1, pp. 108-18.

PEROU, C. M., SØRLIE, T., EISEN, M. B., et al., 2000. “Molecular portraits of human breast tumours”. *Nature*, v. 406, n. 6797, pp. 747-752.

PICCART-GEBHART, M. J., PROCTER, M., LEYLAND-JONES, B., et al., 2005. “Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer”. *N Engl J Med*, v. 353, n. 16, pp. 1659-1672.

PICHON-RIVIÈRE, A., GARAY, O. U., AUGUSTOVSKI, F., et al., 2015. “Implications of global pricing policies on access to innovative drugs: the case of trastuzumab in seven Latin American countries”. *Int J Technol Assess Health Care*, v. 31, n. 1-2, pp. 2-11.

PRAT, A., PEROU, C.M., 2011. “Deconstructing the molecular portraits of breast cancer”. *Mol Oncol*, v. 5, pp. 5-23.

RABELO, R. B., PETRAMALE, C. A., SILVEIRA, L. C., et al., 2015. “A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS: um balanço de seus primeiros anos de atuação”. *Rev Gestão & Saúde*, v. 6, Supl. 4, pp.3225-40.

REZENDE, M.C.R., KOCH, H.A., FIGUEIREDO, J.A., et al., 2009. “Causas do retardo na confirmação diagnóstica de lesões mamárias em mulheres atendidas em um centro de referência do Sistema Único de Saúde no Rio de Janeiro”. *Rev Bras Ginecol Obstet*, v. 31, n. 2, pp. 75-81.

ROCHA, G., 2016. “Saúde investe R\$ 443 mi para produção de medicamentos biológicos”. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao>>

/principal/agencia-saude/26775-saude-veste-r-443-mi-para-producao-de-medicamentos-biologicos>, Acesso em: 12 de setembro de 2017.

- ROGERS, E. M., 1983. *Diffusion of innovations*. 3 ed. New York, Free Press.
- ROMOND, E. H., PEREZ, E. A., BRYANT, J., et al., 2005. “Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer”. *N Engl J Med*, v. 353, n. 16, pp. 1673-1684.
- ROSS, J. S., SLODKOWSKA, E. A., SYMMANS, W. F., et al., 2009. The HER2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER2 therapy and personalized medicine. *Oncologist*, v. 14, pp. 320–68.
- SAITO, Y., IMAI, K., NAKAMURA, R., et al., 2016. “Novel method for rapid in-situ hybridization of HER2 using non-contact alternating-current electric-field mixing”. *Scientific Reports*, v. 6, 30034. doi:10.1038/srep30034.
- SCHNEIDERS, R. E., RONSONI, R. M., SARTI, F. M., et al., 2016. “Factors associated with the diffusion rate of innovations: a pilot study from the perspective of the Brazilian Unified National Health System”. *Cad Saude Publica*, v. 32, n. 9, e00067516, doi: 10.1590/0102-311X00067516.
- SENNFÄLT, K., CARLSSON, P., VARENHORST, E., 2006. “Diffusion and Economic Consequences of Health Technologies in Prostate Cancer Care in Sweden”. *Eur Urol*, v. 49, n. 6, pp. 1028-34.
- SIEGEL, R., NAISHADHAM, D., JEMAL, A., 2012. “Cancer statistics, 2012”. *CA Cancer J Clin*, v. 62, n. 1, pp. 10. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/csr/1975_2000>. Acesso em: 12 de setembro de 2017.
- SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS, 2016. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 08 de dezembro de 2016.
- SLADE, E. P., ANDERSON, G. F., 2001. “The relationship between per capita income and diffusion of medical technologies”. *Health Policy*, v. 58, n. 1, pp. 1-14.
- SLAMON, D. J., CLARK, G. M., WONG, S. G., et al., 1987. “Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene”. *Science*, v. 235, n. 4785, p. 177-182.
- SLAMON, D. J., LEYLAND-JONES, B., SHAK, S., et al., 2001. “Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2”. *N Engl J Med*, v. 344, n. 11, pp. 783-792.
- SLAMON, D. J., EIERMANN, W., ROBERT, N., et al., 2011. “Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer”. *N Engl J Med*, v. 365, n. 14, pp. 1273-1283.
- SMITH, R. A., CALEFFI, M., ALBERT, U. S., et al., 2006. “Breast cancer in limited resource countries: early detection and access to care”. *Breast J*, v. 12, Suppl. 1, pp. S16-26.

- SOARES, C., SILVA, G. A., 2013. “Uso de registros de assistência farmacêutica do Sistema de Informações Ambulatorial para avaliação longitudinal de utilização e adesão a medicamentos”. *Cad Saúde Coletiva*, v. 21, n. 3, pp. 245-252.
- SORLIE, T., PEROU, C., TIBSHIRANI, R., et al., 2001. “Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications”. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 98, n. 19, pp. 10869-74.
- SPECTOR, N. L., BLACKWELL, K. L., 2009. “Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2- positive breast cancer”. *J Clin Oncol*, v. 27, n. 34, pp. 5838-47.
- SPENCER, B. A., INSEL, B. J., HERSHMAN, D. L., et al., 2013. “Racial disparities in the use of palliative therapy for ureteral obstruction among elderly patients with advanced prostate cancer”. *Support Care Cancer*, v. 21, n. 5, pp. 1303-11.
- STEFFENSEN, F. H., SORENSEN, H. T., OLESEN, F., 1999. “Diffusion of new drugs in Danish general practice”. *Fam Pract*, v. 16, n. 4, pp. 407-13.
- TANAKA, R. L., AMORIM, M. C. S., 2014. “O mercado e as possibilidades da indústria de biofármacos no Brasil”. *Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba*, v. 16, n. 2, pp. 86-92.
- TANG, G., SHAK, S., PAIK, S., et al., 2011. “Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene recurrence score assay and Adjuvant for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20”. *Breast Cancer Res Treat*, v. 127, n. 1, pp. 133-142.
- TURNER, L., SWINDELL, R., BELL, W.G., et al., 1981. “Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer”. *Ann R Coll Surg Engl*, v. 63, n. 4, pp. 239.
- TYCZINSKY, J. E., HILL, T. D., BERKEL, H. J., 2006. “Why do postmenopausal Afro-American women do not benefit from overall breast cancer mortality decline?”. *Ann Epidemiol*, v. 16, n. 3, pp. 180-90.
- UPCHURCH, G. R., DIMICK, J. B., WAINESS, R. M., et al., 2004. “Diffusion of new technology in health care: The case of aorto-iliac occlusive disease”. *Surgery*, v. 136, n. 4, pp. 812-18.
- VAKRATSAS, D., KOLSARICI, C., 2008. “A dual-market diffusion model for new prescription pharmaceutical”. *Intern J of Research in Marketing*, v. 25, pp. 282-293.
- VIANA, A. L., SILVA, H. P., 2010. “Avaliando a difusão de tecnologias médicas no sistema de saúde privado no Brasil o caso da tomografia por emissão de positrons (PET)”. *Rev Bras Saude Mater Infant*, v. 10, Suppl. 1, pp. S187-S200.
- VICTORA, C. G., VAUGHAN, J. P., BARROS, F. C., et al., 2000. “Explaining trends in inequities evidence from Brazilian child health studies”. *Lancet*, v. 356, n. 9235, pp. 1093-8.

- VOGEL, C. L., COBLEIGH, M. A., TRIPATHY, D., et al., 2002. "Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer". *J Clin Oncol*, v. 20, n. 3, pp. 719-26.
- WANG, F., MCLAFFERTY, S., ESCAMILLA, V., et al., 2008. "Late-stage breast cancer diagnosis and health care access in Illinois". *Prof Geogr*, v. 60, n. 1, pp. 54-69.
- WEN, Y. W., HUANG, W. F., LEE, Y. C., et al., 2011. "Diffusion patterns of new anti-diabetic drugs into hospitals in Taiwan the case of thiazolidinediones for diabetes". *BMC Health Serv Res*, v. 11, n. 21. doi: 10.1186/1472-6963-11-21.
- WLUDARSKI, S. C. L., LOPES, L. F., BERTO E SILVA, T. R., 2012. "HER2 testing in breast carcinoma very low concordance rate between reference and local laboratories in Brazil". *Appl Immuno histochem Mol Morphol*, v. 19, n. 2, pp. 112-8.