UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

ANDREA QUEIRÓZ UNGARI

Análise de custo-efetividade de esquemas quimioterápicos no tratamento do câncer colorretal metastático sob a perspectiva de um hospital público de ensino

Ribeirão Preto
2015

ANDREA QUEIRÓZ UNGARI

Análise de custo-efetividade de esquemas quimioterápicos no tratamento do câncer colorretal metastático sob a perspectiva de um hospital público de ensino

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, junto ao Departamento de Clínica Médica, para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Clínica Médica – Investigação Biomédica.

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Maris Peria

Ribeirão Preto

2015

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica

Ungari, Andrea Queiróz

Análise de custo-efetividade de esquemas quimioterápicos no tratamento do câncer colorretal metastático sob a perspectiva de um hospital público de ensino 86 pág.

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP – Departamento de Clínica Médica. Área de concentração: Clínica Médica – Investigação Biomédica.

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Maris Peria

1. Neoplasias Colorretais 2. Avaliação de Custo-Efetividade 3. Custos de Cuidados de Saúde 4. Sistema Único de Saúde

UNGARI, Andrea Queiróz

Análise de custo-efetividade de esquemas quimioterápicos no tratamento do câncer colorretal metastático sob a perspectiva de um hospital público de ensino

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, junto ao Departamento de Clínica Médica, para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Clínica Médica – Investigação Biomédica.

Aprovado em: _____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição:_____Assinatura:_____

Prof. Dr. _____

Instituição:_____Assinatura:_____

Prof. Dr. _____

Instituição:_____Assinatura:_____

Prof. Dr. _____

Instituição:_____Assinatura:_____

Prof. Dr. _____

Instituição:_____Assinatura:_____

Aos meus pais Ricardina e Adalberto, pelo amor e dedicação.

Ao meu marido Flávio, pelo amor e apoio.

Agradecimentos

A Deus que sempre esteve presente em minha vida, me dando acima de tudo sabedoria, discernimento e paciência.

Ao Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira, pelas suas sugestões e incentivo, sempre muito atencioso e disponível.

Ao Prof. Dr. Paulo Mazzoncini de Azevedo Marques e ao Prof. Dr. Lauro Wichert Ana da FMRP-USP, pelas valiosas sugestões na banca da qualificação.

À Profa. Dra. Liane Rapatoni da FMRP-USP, pelo apoio e sugestões na elaboração do projeto de pesquisa.

À Profa. Dra. Gleici da Silva Castro Perdoná e à estatística Barbara Beltrame Bettim da FMRP-USP, pelas sugestões e colaborações nas análises de custos.

Ao Carlinhos do Centro de Informações e Análises, à Rosemeire do Registro Hospitalar do Câncer e à Gislaine da Seção de Custos do HCRP, pela colaboração e paciência na disponibilização das informações que foram necessárias para o levantamento das estimativas de custos.

A todos da Farmácia de Quimioterapia e Enfermagem da Central de Quimioterapia, pelo apoio e colaboração no levantamento das estimativas de custos, em especial ao Rodrigo, Lílian e Aline.

A todos os colegas de trabalho da Divisão de Assistência Farmacêutica do HCRP, pelo apoio, troca de experiências e paciência pela minha ausência quando necessário.

À querida Leida da Secretaria da Oncologia Clínica, pela atenção e colaboração em todos os momentos, tornando tudo sempre mais fácil.

Agradeço a todos que, direta ou indiretamente, me apoiaram e contribuíram para que essa pesquisa se concretizasse.

Agradecimentos Especiais

À **Profa. Dra. Fernanda Maris Peria**, por ter acreditado em mim e na realização desse estudo. Obrigada pelos seus ensinamentos, sua disponibilidade, sua confiança e seu apoio incondicional. Meus agradecimentos serão eternos!

Ao **Prof. Dr. Altacílio Aparecido Nunes**, pela confiança e preciosa contribuição na elaboração e concretização desse estudo. Obrigada pelos seus ensinamentos, sua paciência, seu apoio e sua disponibilidade. Meus agradecimentos serão eternos!

Com certeza, ambos são anjos que Deus colocou em minha vida.

"Lute com determinação, abrace a vida com paixão, perca com classe e vença com ousadia, porque o mundo pertence a quem se atreve e a vida é muito bela para ser insignificante"

Charles Chaplin

RESUMO

UNGARI, A. Q. **Análise de custo-efetividade de esquemas quimioterápicos no tratamento do câncer colorretal metastático sob a perspectiva de um hospital público de ensino.** 2015. 86f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

Na última década, houve uma significativa melhora nas taxas de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global no tratamento do câncer colorretal metastático, resultante do desenvolvimento de novas combinações de quimioterapia padrão e surgimento de drogas alvo-específicas. Considerando o alto custo das terapias e os recursos disponíveis cada vez mais limitados para a atenção à saúde, este estudo teve como objetivo realizar uma análise de custo-efetividade do protocolo XELOX isoladamente (estratégia 1) em comparação ao XELOX acrescido de bevacizumabe (estratégia 2) em tratamento de 1ª linha para pacientes com câncer colorretal metastático sob a perspectiva de um hospital público voltado para a assistência e o ensino. Trata-se de uma avaliação econômica completa do tipo custo-efetividade, empregando-se árvore de decisão simples associada a Modelo de Markov. Os custos foram expressos em unidade monetária local (R$) e os desfechos em meses de vida ganhos. Para a construção do modelo, foi utilizado o software TreeAge Pro 2013®. Foi elaborado um modelo de estados de transição de Markov, em horizonte temporal de 60 meses, sendo que cada ciclo do modelo correspondeu a três meses. Os dados de custos foram coletados retrospectivamente, por microcusteio, e obtidos por meio do sistema interno de dados eletrônico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Os dados de efetividade e as probabilidades de transição entre os estados de saúde foram calculados utilizando-se dados de estudos clínicos selecionados por revisão sistemática. A diferença incremental em meses de vida ganhos foi de 2,25 para um custo extra de R$47 833,57, o que resultou em uma razão de custo-efetividade incremental de R$21 231,43 por mês de vida ganho. Considerando-se um limiar de custo-efetividade de três vezes o valor do Produto Interno Bruto *per capita*, segundo recomendação da Organização Mundial de Saúde, a adição de bevacizumabe ao esquema XELOX não foi considerada custo-efetiva. Pela análise de sensibilidade, a variável que causou maior impacto foi a efetividade para o estado de saúde “suporte clínico” na estratégia 1. Quando este parâmetro foi inserido no modelo com o valor mínimo e o valor máximo, apresentou uma razão de custo-efetividade incremental de R$7 814,47 e R$-29 614,12 respectivamente. Assim, a estratégia 2 tornou-se dominada pela estratégia 1.

Palavras-chave: Neoplasias colorretais. Avaliação de custo-efetividade. Custos de cuidados de saúde. Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

UNGARI, A. Q. **Cost-effectiveness analysis of chemotherapy regimens in the treatment of metastatic colorectal cancer from the perspective of a public teaching hospital.** 2015. 86f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

In the last decade, significant improvements have been made in response rates, progression-free survival, and overall survival in the treatment of metastatic colorectal cancer. These improvements are a result of the development of new combinations of standard chemotherapy and new specific targeting drugs. In light of cost of therapies and increasingly limited resources in health care, this study aimed to compare the cost-effectiveness of first-line XELOX alone (strategy 1) with XELOX with bevacizumab (strategy 2) in metastatic colorectal cancer patients, in a public hospital which provides education and health care delivery. We conducted a comprehensive economic, cost-effectiveness analysis, using the simple decision tree and the Markov model. The costs were expressed in local currency (BRL) and the outcomes in months of life gained. A Markov state transition model was developed over a 60-month time horizon, using a three-month cycle. The model was created using the TreeAge Pro 2013®. Data of costs were collected retrospectively, using the micro-costing method, from the electronic data system of the General Hospital of Ribeirão Preto Medical School of the University of São Paulo. Data of effectiveness and transition probabilities between health states were calculated using data of clinical trials selected in a systematic review. The incremental difference in months of life gained was 2.25 for an extra cost of BRL47,833.57, resulting in an incremental cost-effectiveness ratio of BRL21,231.43 per month of life gained. Considering a cost-effectiveness threshold three times the gross domestic product per capita, following the World Health Organization's recommendations, the addition of bevacizumab to XELOX was not considered cost-effective. By sensitivity analysis, the highest impact was caused by the variable effectiveness for the health state "clinical support" in strategy 1. When this parameter was inserted in the model using the minimum and maximal values, the incremental cost-effectiveness ratio were R$7,814.47 and R$-29,614.12 respectively, indicating that strategy 2 was dominated by the strategy 1.

Keywords: Colorectal neoplasms. Cost-effectiveness evaluation. Health care costs. Unified health system.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Frequência de casos novos, por sexo, dos dez tipos de câncer mais incidentes (exceto pele não melanoma) estimados para 2014 no Brasil 18

Figura 2 - Equação para o cálculo da razão de custo-efetividade incremental quando comparadas duas estratégias competitivas 25

Figura 3 - Plano de custo-efetividade representando as quatro alternativas de comparação das intervenções estudadas 26

Figura 4 - Representação esquemática do modelo de árvore de decisão 33

Figura 5 - Representação gráfica do modelo de Markov..... 35

Figura 6 - Modelo de Markov para o câncer colorretal metastático desenvolvido no software Treeage Pro 2013® 38

Figura 7 - Árvore de decisão com modelo de Markov para o tratamento do câncer colorretal metastático 46

Figura 8 - Fluxograma de seleção dos estudos 49

Figura 9 - Gráfico da análise de custo-efetividade 58

Figura 10 - Diagrama de Tornado mostrando os valores de razão de custo-efetividade incremental quando os valores mínimos e máximos das estimativas dos parâmetros foram inseridos no modelo 59

Figura 11 - Resultado da análise de sensibilidade probabilística 60

Figura 12 - Curva de aceitabilidade do modelo de Markov comparando-se as estratégias XELOX e XELOX mais bevacizumabe utilizadas em 1ª linha no tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático 61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Grupamento por estadios do câncer colorretal 21

Tabela 2 - Custos estimados para três meses (um ciclo de Markov) para cada estado de saúde do modelo, em reais (R$) e percentual por tipo de categoria (%), para a Estratégia 1 (XELOX) 47

Tabela 3 - Custos estimados para três meses (um ciclo de Markov) para cada estado de saúde do modelo, em reais (R$) e percentual por tipo de categoria (%), para a Estratégia 2 (XELOX mais bevacizumabe) 48

Tabela 4 - Citações encontradas nas bases de dados pesquisadas 49

Tabela 5 - Avaliação da qualidade metodológica das RS pela escala AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) (SHEA et al. 2007) 53

Tabela 6 - Avaliação da qualidade metodológica dos ECR incluídos para parametrizar os dados no modelo segundo a escala de Jadad et al. (1996) 54

Tabela 7 - Parâmetros de efetividade, custos, probabilidades de transição e taxa de desconto do caso-base e as variações nas análises de sensibilidade 55

Tabela 8 - Resultado da análise de custo-efetividade (R$/Meses de vida ganhos, MVGs) 57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACB	Análise de custo-benefício
ACE	Análise de custo-efetividade
ACM	Análise de custo-minimização
ACU	Análise de custo-utilidade
AMSTAR	*A measurement tool to assess reviews*
APAC	Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade
AVAQ	Anos de vida ajustados pela qualidade
C1	Custo da intervenção 1
C2	Custo da intervenção 2
CCR	Câncer colorretal
CCRm	Câncer colorretal metastático
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
E1	Efetividade da intervenção 1
E2	Efetividade da intervenção 2
ECR	Ensaio clínico randomizado
FOLFIRI	5-Fluorouracil mais leucovorina mais irinotecano
FOLFOX	5-Fluorouracil mais leucovorina mais oxaliplatina
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
LILACS	Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe
MEDLINE	*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
MVGs	Meses de vida ganhos
OMS	Organização Mundial da Saúde
PIB	Produto interno bruto
QALY	*Quality-adjusted life year*
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RS	Revisão sistemática
SES-SP	Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo
SG	Sobrevida global
SIA-SUS	Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde
SLP	Sobrevida livre de progressão
SUS	Sistema Único de Saúde
TNM	*Tumor, Node, Metastasis*
XELOX	Xeloda® mais oxaliplatina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 17

1.1 Epidemiologia do câncer colorretal 17

1.2 Rastreamento, diagnóstico e estadiamento do câncer colorretal 18

1.3 Tratamento do câncer colorretal metastático 21

1.4 Financiamento e acesso ao tratamento oncológico 23

1.5 Avaliações econômicas em saúde 24

1.5.1 Conceitos 24

1.5.2 Quantificação e custeio de recursos 28

1.5.3 Medidas de desfechos em saúde 30

1.6 Modelos econômicos em saúde 31

2 OBJETIVOS 36

2.1 Objetivo geral 36

2.2 Objetivos específicos 36

3 MÉTODOS 37

3.1 Desenho do estudo 37

3.2 Descrição e estrutura do modelo 37

3.3 Perspectiva do estudo 39

3.4 Horizonte temporal 39

3.5 Coleta dos dados 40

3.5.1 Definição, quantificação e custeio de recursos 40

3.5.2 Caracterização e mensuração dos desfechos clínicos 42

3.6 Ajustes inflacionários 44

3.7 Taxas de desconto 44

3.8 Análise de sensibilidade 45

3.9 Aspectos éticos 45

4 RESULTADOS 46

4.1 Desenho do modelo..... 46

4.2 Quantificação e custeio de recursos..... 47

4.3 Resultados da revisão sistemática..... 48

4.4 Análise de custo-efetividade..... 57

4.5 Análises de sensibilidade..... 58

5 DISCUSSÃO 62

6 CONCLUSÃO 69

REFERÊNCIAS 71

APÊNDICES 83

ANEXO 86

1 INTRODUÇÃO

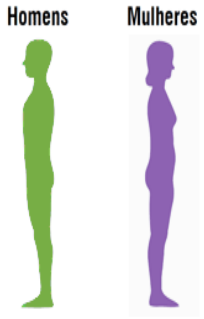
1.1 Epidemiologia do câncer colorretal

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro tipo de câncer mais comum em homens e em mulheres no mundo. Segundo a última estimativa, 93 090 casos de câncer de cólon e 39 610 casos de câncer retal deverão ser diagnosticados em 2015. De 2007 a 2011, as taxas de incidência diminuíram em 4,3% por ano entre os adultos com 50 anos de idade ou mais, mas aumentou 1,8% por ano entre os adultos com menos de 50 anos de idade (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015). As taxas de mortalidade vêm diminuindo em homens desde 1980, e em mulheres desde 1947, e, com declínio acelerado em período mais recente (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015). Em 2015, são estimadas 49 700 mortes por CCR.

No Brasil, estimam-se para 2014, 15 070 casos novos em homens e 17 530 em mulheres, configurando-se como o terceiro tipo de câncer mais comum entre os homens e o segundo em mulheres (Figura 1). Esses valores correspondem a um risco estimado de 15,44 casos novos a cada 100 mil homens e 17,24 a cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2014a).

A incidência do CCR parece estar associada principalmente com predisposição genética, hábitos alimentares e estilos de vida (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2014). Fatores familiares contribuem de forma importante para o risco, como o envolvimento de parentesco de primeiro ou de segundo grau (FUCHS et al., 1994).

Localização primária	casos novos	%
Próstata	68.800	22,8%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	16.400	5,4%
Cólon e Reto	15.070	5,0%
Estômago	12.870	4,3%
Cavidade Oral	11.280	3,7%
Esôfago	8.010	2,6%
Laringe	6.870	2,3%
Bexiga	6.750	2,2%
Leucemias	5.050	1,7%
Sistema Nervoso Central	4.960	1,6%



Localização primária	casos novos	%
Mama Feminina	57.120	20,8%
Cólon e Reto	17.530	6,4%
Colo do Útero	15.590	5,7%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.930	4,0%
Glândula Tireoide	8.050	2,9%
Estômago	7.520	2,7%
Corpo do Útero	5.900	2,2%
Ovário	5.680	2,1%
Linfoma não Hodgkin	4.850	1,8%
Leucemias	4.320	1,6%

Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativas 2014: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Inca, 2014.

Figura 1 – Frequência de casos novos, por sexo, dos dez tipos de câncer mais incidentes (exceto pele não melanoma) estimados para 2014 no Brasil

Os tumores relacionados à predisposição genética ou familiar geralmente são encontrados entre pacientes mais jovens e com outros casos de câncer na família. As síndromes mais comuns são a adenatomose polipoide familiar e a síndrome de Lynch (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015). A maioria dos casos esporádicos parece estar relacionada a múltiplos fatores, principalmente a hábitos de vida. Uma dieta rica em vegetais e laticínios e pobre em gordura (principalmente a saturada), além da realização regular de atividade física podem prevenir este tipo de câncer (BRASIL, 2014a).

1.2 Rastreamento, diagnóstico e estadiamento do câncer colorretal

Os sintomas associados com o CCR incluem sangramento do trato gastrointestinal inferior, mudança nos hábitos intestinais, dor abdominal, perda de

peso, alterações no apetite e fraqueza. Os sintomas de obstrução, em particular, são alarmantes (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015).

O objetivo do rastreamento é reduzir a mortalidade pela diminuição na incidência de doença avançada. Para este fim, o rastreamento moderno é capaz de detectar adenocarcinomas em estágios iniciais e induzir à remoção de pólipos adenomatosos. O debate é vigoroso quanto às melhores abordagens para o rastreamento do CCR, e vários fatores influenciam nessa decisão: simplicidade e rapidez, de modo a melhorar a adesão do paciente; relação risco benefício; sensibilidade; especificidade; custo-efetividade e outros fatores econômicos (CENTER et al., 2009; ATKIN et al., 2010; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2008).

O exame físico pode revelar uma massa palpável, sangue brilhante pelo reto, melena ou menor grau de sangramento. Os exames laboratoriais podem refletir anemia por deficiência de ferro, distúrbios eletrolíticos e anormalidades da função hepática. O antígeno carcinoembrionário pode ser elevado, e reduzido ao normal como resultado da cirurgia, sendo mais útil para monitorar o pós-operatório (DEVITA; LAWRENCE; ROSENBERG, 2014).

Existem várias opções de rastreamento, que incluem pesquisa de sangue oculto nas fezes, sigmoidoscopia flexível, enema opaco e colonoscopia. Esses testes são diferentes quanto à necessidade de preparação, teste de desempenho e limitações, frequência de administração e custo. A colonoscopia permite a detecção e a ressecção de pólipos, bem como a realização de biópsias em todo o cólon. A especificidade e a sensibilidade da colonoscopia para detectar pólipos são elevadas (pelo menos 95% dos pólipos grandes). A taxa de falhas na detecção de pólipos é de 15–25% para adenomas menores a 5 mm de diâmetro e de 0–6% para adenomas de 10 mm ou mais (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANIZATION, 2007). Para

tanto, a colonoscopia com exame de fragmento de tecido retirado da lesão suspeita oferece, atualmente, a abordagem mais eficaz (WINAWER, 2007; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2008).

O estadiamento do CCR é fundamental, pois determina o prognóstico e o tipo do tratamento a ser recomendado. O sistema mais utilizado internacionalmente é o TNM (*Tumor, Node, Metastasis*), o qual descreve a extensão anatômica da doença baseada na avaliação de três componentes: T - a extensão do tumor primário; N - a presença e a extensão de metástase em linfonodos regionais e; M - a presença de metástase à distância (AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER, 2010).

A categoria T descreve o tumor original (primário) e o classifica como: TX (o tumor primário não pode ser avaliado); T0 (não há evidência de tumor primário); Tis (carcinoma *in situ*) e T1-T4 (tamanho e/ou extensão do tumor primário). A categoria N descreve se o câncer atingiu ou não os nódulos linfáticos próximos, sendo NX: os linfonodos regionais não podem ser avaliados; N0: sem metástases linfonodais; e N1-N3: envolvimento dos linfonodos regionais com número e/ou extensão da propagação (AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER, 2010). A categoria M informa se existem metástases à distância (propagação do câncer para outras partes do corpo), sendo M0: sem metástases à distância e M1: presença de metástases à distância (AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER, 2010).

Apesar de a neoplasia ser detectada precocemente na maioria dos pacientes, com possibilidade de tratamento cirúrgico curativo, cerca de 20% dos pacientes apresentam doença metastática no momento do diagnóstico (JEMAL et al., 2011). Dentre aqueles submetidos ao tratamento local e adjuvante, 20% a 40% apresentarão recidivas sistêmicas durante o acompanhamento clínico (ANDRÉ et al., 2004). Quando os pacientes apresentam doença metastática, exceto em alguns casos de

doença exclusivamente hepática, o tratamento paliativo é indicado para o aumento da sobrevida e ganho na qualidade de vida (SAAD; HOFF, 2005).

A Tabela 1 classifica o CCR segundo por estádios e categorias.

Tabela 1 – Classificação do câncer colorretal por estádios e categorias

ESTADIO	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
IIIB	T3	N1	M0
	T4	N1	M0
IIIC	Qualquer T	N2	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: SOBIN, L. H.; GOSPODAROWICZ, M. K.; WITTEKIND, C. **TNM Classification of Malignant Tumours**. 7th Edition. Wiley-Blackwell, 2010.

1.3 Tratamento do câncer colorretal metastático

Na presença de doença metastática, o tratamento não é mais considerado curativo. Embora o paciente com doença avançada se beneficie do tratamento cirúrgico, na maioria das situações o tratamento inicial baseia-se em quimioterapia sistêmica.

A intervenção cirúrgica pode ser um método muito eficaz de tratamento paliativo, sendo muitas vezes indicada em casos de obstrução, perfuração, sangramento ou

dor. No entanto, ela também pode ser associada com alta morbidade e mortalidade pós-operatória (STILLWELL et al., 2011).

As fluoropirimidinas, o irinotecano e a oxaliplatina são os quimioterápicos mais utilizados para o tratamento do câncer colorretal metastático (CCRm). Até 1998, a terapia com fluoropirimidina era a única opção eficaz, estendendo a sobrevida global (SG) mediana de seis meses para um ano (MEYERHARDT; MAYER, 2005). Ao longo dos últimos anos, o irinotecano e a oxaliplatina fazem parte desse cenário, assim como os anticorpos monoclonais bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe.

Houve uma significativa melhora nas taxas de resposta, sobrevida livre de progressão (SLP) e SG no tratamento do CCRm, resultado do desenvolvimento de novas combinações de quimioterapia padrão com drogas alvo-específicas na carcinogênese colorretal, como o bevacizumabe (SALTZ et al., 2008).

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que bloqueia a atividade de todas as isoformas do fator de crescimento endotelial vascular. A neutralização da atividade biológica desse fator reduz a vascularização de tumores, inibindo o crescimento tumoral (SALTZ et al., 2008).

Metanálises de ensaios clínicos randomizados (ECRs) mostraram uma medida do benefício clínico geral associado com a adição de bevacizumabe à quimioterapia em pacientes com CCRm. Os resultados têm mostrado consistentemente que bevacizumabe mais quimioterapia resulta em reduções estatisticamente significativas no risco de progressão da doença e morte em comparação à quimioterapia sozinha (CAO et al., 2009; CASSIDY et al., 2010; MACEDO; COSTA LIMA; SASSE, 2012; WAGNER et al., 2009; WELCH et al., 2010).

1.4 Financiamento e acesso ao tratamento oncológico

A forma como os sistemas de saúde são financiados determina a possibilidade de acesso pelas pessoas, e se tal acesso acarreta dificuldades financeiras aos usuários. Assim, a estrutura e o funcionamento de um adequado sistema de financiamento são essenciais na busca de cobertura de saúde ampla a toda a população (CARRIN; MATHAUER; EVANS, 2008). A Portaria do Ministério da Saúde nº 204, de 29 de janeiro de 2007, regulamenta que o financiamento das ações e serviços de saúde é de responsabilidade das três esferas de gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2007).

Para o tratamento oncológico, o fornecimento dos medicamentos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos no subsistema APAC (Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade) pelo Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS). As instituições credenciadas são ressarcidas conforme o código da APAC pela Secretaria Estadual de Saúde gestora.

Dessa forma, a tabela de procedimentos do SUS não se refere diretamente aos medicamentos oncológicos, mas a situações tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os procedimentos são compatíveis com o diagnóstico de câncer em várias localizações, estágios e indicações, organizados por linhas e finalidades terapêuticas, grupos etários e utilização especial.

Segundo o artigo 196 da Constituição da República Federativa do Brasil: “a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantida mediante políticas sociais e econômicas, que visem à redução dos riscos de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação” (BRASIL, 1988).

Um dos aspectos da assistência médica que mais tem sido alvo das ações judiciais é a assistência farmacêutica, ou seja, a garantia do acesso a medicamentos não disponíveis nos serviços públicos, em razão de preços ou pela falta de estoque, padronização do uso, registro no país ou comprovação científica de eficácia (CHIEFFI; BARATA, 2009).

1.5 Avaliações econômicas em saúde

1.5.1 Conceitos

As avaliações econômicas em saúde são definidas como técnicas analíticas formais para comparar diferentes alternativas de ação propostas, levando em consideração custos e consequências para a saúde, positivas ou negativas (DRUMMOND et al., 2005). Requerem conhecimentos multidisciplinares na área da saúde, como epidemiologia, estatística, pesquisa clínica, administração em saúde e economia, em que o uso sistemático e explícito dos métodos de avaliações econômicas em saúde torna mais transparente o processo decisório, minimizando a ocorrência de vieses e distorções (BRASIL, 2014b).

As avaliações econômicas podem ser classificadas em parciais ou completas. As parciais trazem informações desconectadas de custos e desfechos em saúde, sem preocupação de manter uma causalidade temporal entre essas. Um tipo de avaliação parcial são os estudos de custo da doença, que avaliam custos diretos e indiretos de um determinado cenário clínico. Este tipo de estudo é frequentemente citado na tentativa de ressaltar a importância de uma doença específica e pode ser posteriormente utilizado em análises econômicas completas (BRASIL, 2014b). Para

que uma avaliação seja considerada completa, é necessária a comparação entre custos e desfechos em saúde de pelo menos duas alternativas concorrentes.

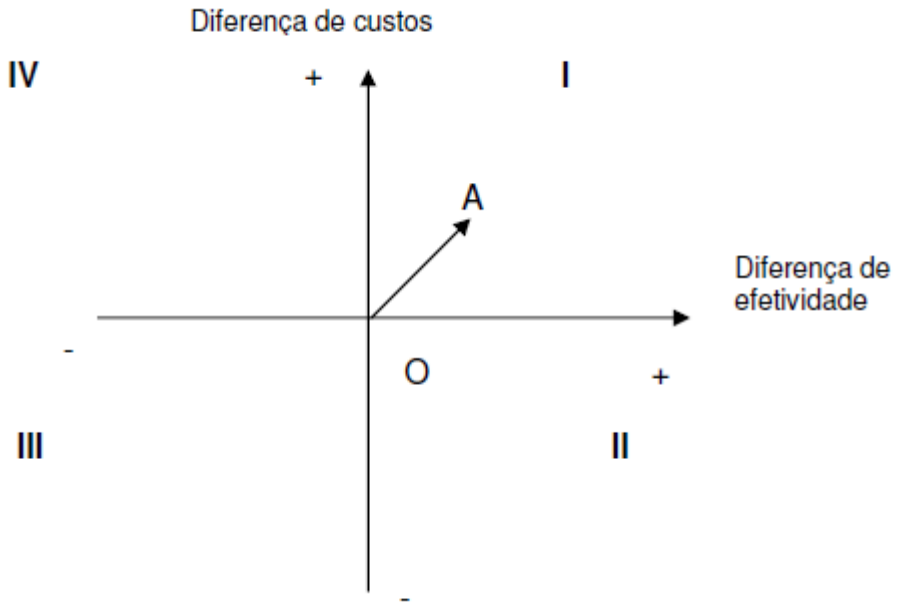
Em uma análise de custo-minimização (ACM), as intervenções são consideradas equivalentes e, portanto, procede-se apenas a comparação entre os custos de cada uma (NITA et al., 2009). Já a análise de custo-efetividade (ACE) apresenta como resultado o custo por uma medida de desfecho da prática clínica. Portanto, os estudos de ACE são sempre comparativos e explícitos e se destinam a selecionar a melhor opção para atingir a maior eficiência (NITA et al., 2009). De modo geral, esta análise deve ser elaborada tendo como referência uma alternativa que sirva como padrão. Na prática, é desejável que o padrão represente um protocolo vigente ou um fármaco padronizado, por exemplo (FOLLADOR; SECOLI, 2010).

Os resultados de ACE são apresentados sob a forma de uma razão chamada razão de custo-efetividade incremental (RCEI ou em inglês ICER, *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*), sendo calculada dividindo-se a diferença entre os custos das duas intervenções pela diferença entre os respectivos efeitos, em termos de saúde (efetividade) (Figura 2). Determina-se o custo adicional para se obter um incremento de uma unidade de benefício quando uma opção é comparada a outra (DRUMMOND et al., 2005).

$$\text{RCEI} = \frac{\text{Custo da intervenção 1 - Custo da intervenção 2}}{\text{Efetividade da intervenção 1 - Efetividade da intervenção 2}}$$

Figura 2 - Equação para o cálculo da razão de custo-efetividade incremental quando comparadas duas estratégias competitivas

A interpretação pode ser visualizada no plano de custo-efetividade (Figura 3).



Fonte: Adaptado de RASCATI (2010).

Figura 3 - Plano de custo-efetividade representando as quatro alternativas de comparação das intervenções estudadas: quadrante I – maiores custos e maior efetividade; quadrante II – menores custos e maior efetividade, isto é, “dominante” ou *cost-saving*; quadrante III – menores custos e menor efetividade e quadrante IV – maiores custos e menor efetividade, ou seja, “dominada” ou inferior

A partir da RCEI, avalia-se o resultado pela definição de um limiar de custo-efetividade, para identificar valores economicamente viáveis a serem incorporados como custos adicionais no gasto da sociedade com a saúde.

O Brasil ainda não apresenta pesquisa consolidada na área de preço baseado em valor em saúde, tampouco adotou oficialmente um limiar de disposição a pagar (em inglês, *willingness to pay*). Segundo a Comissão de Macroeconomia e Saúde da Organização Mundial da Saúde (OMS), para países que não dispõem de limiar definido, uma tecnologia com RCEI menor que uma vez o produto interno bruto (PIB)

per capita seria considerada “muito custo-efetiva”; tecnologia com RCEI de um a três PIBs *per capita* seria considerada “custo-efetiva”; e aquela com RCEI acima de três vezes o PIB *per capita* seria considerada “não custo-efetiva” (BRASIL, 2014b).

As análises de custo-utilidade (ACU) usam como desfechos “anos de vida ajustados pela qualidade” (AVAQ) ou em inglês “*quality-adjusted life year*” (QALY), obtidos a partir de índices de utilidade (*utilities*) de estados de saúde. A grande vantagem dessa técnica é a possibilidade de comparação entre intervenções de diferentes áreas (BRASIL, 2014b).

Por sua vez, as análises de custo-benefício (ACB) convertem o eixo de consequências em valor monetário, e a maneira mais usual de apresentar o resultado final é como “valor líquido atual”, obtido subtraindo o custo total em valor presente do benefício total em valor presente. A grande limitação desses estudos advém da dificuldade em valorar eventos de saúde, longevidade e qualidade de vida (BRASIL, 2014b).

A classificação das avaliações econômicas estão sumarizadas no Quadro 1.

Tipo de análise	**Medida de custos**	**Medida de desfecho**	**Medida de resultado**
Custo-minimização	Valor monetário	Equivalência de desfechos para as intervenções comparadas	Comparação de custos [(C1-C2)]
Custo-efetividade	Valor monetário	Medida clínica (anos de sobrevida, infartos evitados)	R$/medida de desfecho ganha [(C1-C2 / E1-E2)]
Custo-utilidade	Valor monetário	QALY	R$/QALY ganho [(C1-C2 / E1-E2)]
Custo-benefício	Valor monetário	Convertida para valor monetário	R$ líquido [(C1-C2 / E1-E2)]

QALY: *quality-adjusted life year*; C1: Custo da intervenção 1; C2: Custo da intervenção 2; E1: Efetividade da intervenção 1; E2: Efetividade da intervenção 2. Fonte: DRUMMOND et al., 2005.

Quadro 1 - Tipos de análises econômicas completas

1.5.2 Quantificação e custeio de recursos

A identificação e a mensuração dos custos de atenção à saúde apresentam grande complexidade, pois os custos tem como contexto a realidade econômica em que a tecnologia está sendo adotada.

A perspectiva é um termo econômico que descreve de quem são os custos relevantes com base no propósito do estudo (RASCATI, 2010). É essencial especificar a perspectiva do estudo porque um item pode ser considerado custo a partir de um ponto de vista, mas não a partir de outro. Uma vez que a gama relevante de custos tiver sido identificada, os itens individuais devem ser medidos e avaliados. Assim, o custo tem dois elementos: a mensuração da quantidade de uso de recursos e a atribuição de custos unitários ou preços (DRUMMOND et al., 2005).

Os custos podem ser classificados em custos diretos (médicos ou não médicos), indiretos, e intangíveis (EISENBERG, 1989; WALLEY, HAYCOX, 1997). Custos diretos médicos, são os custos diretamente relacionados ao tratamento ou a intervenções realizadas no sistema de saúde, seja ele público, privado ou suplementar. Como exemplos, incluem-se os custos de testes de diagnósticos, tempo de hospitalização, honorários médicos, materiais de consumo e medicamentos (EISENBERG, 1989; SECOLI, 2002; WALLEY; HAYCOX, 1997).

Custos diretos não médicos são custos abrangendo os gastos com itens não habitualmente classificados como consumos médicos ou de saúde. Pode-se citar o custo referente ao transporte de ida e volta ao consultório, clínica ou hospital, e serviços de cuidado infantil para os filhos de um paciente (LARSON, 2005).

Os custos indiretos recaem sobre os pacientes, à família e à sociedade, e se referem à perda de capacidade produtiva do indivíduo frente ao processo de adoecimento ou mortalidade precoce. Essa categoria representa dias de trabalho

perdidos e incapacidade de realizar as atividades, por exemplo. A mensuração do custo indireto é complexa, pois considera o ônus da doença para a sociedade e para a economia. A inclusão de custos indiretos amplia a perspectiva da análise da avaliação econômica, que passa a refletir a perspectiva da sociedade, permitindo a avaliação dos impactos sociais da introdução da tecnologia (EISENBERG, 1989; GOOSSENS et al., 2000; WALLEY; HAYCOX, 1997).

Custos intangíveis são os custos associados à dor, sofrimento, perda emocional e discriminação social. Esses custos são de difícil mensuração e valoração monetária, pois dependem da percepção que o indivíduo tem de sua condição de saúde e engloba aspectos físicos, emocionais e sociais (NITA et al., 2009).

Um método alternativo de categorização foi proposto por Drummond et al. (2005) incluindo as seguintes categorias: custos do setor de assistência à saúde; custos de outros setores; custos do paciente e da família e custos de produtividade. A categoria de custos do setor de assistência à saúde inclui recursos médicos consumidos por entidades de assistência à saúde, sendo similares aos da definição de custos diretos médicos. Custos de outros setores incluem impactos causados por algumas doenças e seus tratamentos sobre setores não relacionados à assistência à saúde, como serviços domésticos e educacionais. A categoria custos do paciente e da família incluem custos diretos médicos e não médicos que cabem ao paciente ou à família. Os custos de produtividade, por sua vez, são semelhantes ao termo econômico custos indiretos.

A mensuração dos custos pode ser feita utilizando-se três técnicas: microcusteio (*micro-costing*), macrocusteio (*gross-costing*) e técnica mista. O microcusteio é o método mais preciso de estimativa de custos e envolve a coleta de informações sobre o uso de recursos para cada componente de uma intervenção. O macrocusteio pode

ser simples e transparente, abrangendo variabilidade regional e institucional. E, a técnica mista combina o micro e o macrocusteio, e usa este último na inexistência do primeiro (RASCATI, 2010).

A análise de custos é uma característica central de todas as avaliações econômicas, mas muitas vezes tem recebido pouca atenção. Os estudos de Graves et al. (2002) e Halliday e Darba (2003) comentaram sobre as inadequações na prática atual, como deficiências na especificação da perspectiva de estudo, na estimativa de quantidades e preços, e até mesmo na identificação do ano a que os custos se aplicam.

1.5.3 Medidas de desfechos em saúde

A análise dos desfechos, também conhecidos como resultados, impactos ou consequências de uma intervenção em saúde, permite conhecer o valor de uma intervenção, não apenas na perspectiva monetária, mas principalmente no que tange ao conjunto de suas consequências. Dessa forma, podem ser expressos em unidades monetárias, clínicas e humanísticas (ROBINSON, 1993). São variáveis-resposta que possibilitam avaliar a eficácia e/ou segurança de um medicamento e são constituídos de parâmetros clínicos e/ou laboratoriais qualitativos ou quantitativos (NITA et al., 2010).

Os desfechos clínicos devem ser objetivos e de fácil mensuração, pois representam um benefício real para o paciente. Os desfechos intermediários ou secundários são mais comumente usados nos estudos com o intuito de reduzir o tempo, a complexidade e os custos. Entretanto, se não refletirem o benefício da intervenção em longo prazo, seus resultados podem ser questionáveis (GARATTINI;

BERTELE, 2002). Os desfechos finalísticos ou principais focam em efeitos mais amplos que uma tecnologia pode acarretar na saúde da população e, por isso, tendem a ser mais relevantes para as avaliações econômicas que os intermediários (BRASIL, 2014b).

A importância da avaliação da qualidade de vida aumentou de modo expressivo durante os últimos 50 anos, pois valoriza a perspectiva do paciente e possibilita a abordagem da saúde dos indivíduos e diferentes domínios. Na área da economia da saúde, essa medida vem sendo recomendada por diretrizes internacionais (WEINSTEIN et al., 1996) e por agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde, como o *The National Institute for Health and Care Excellence* do Reino Unido (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE, 2010).

As pesquisas que avaliam e comparam as respostas de diferentes fármacos no tratamento do câncer utilizam frequentemente a sobrevida como desfecho, sendo os indicadores clínicos mais utilizados em neoplasias malignas (HURWITZ et al. 2004; TONON; SECOLI; CAPONERO, 2007). Desfechos clínicos como SG, SLP e tempo para progressão são os mais usados em oncologia, fornecendo informações não só a respeito da ocorrência ou não de eventos como morte e progressão de doença, mas também do momento em que esses eventos ocorrem (MACHADO et al., 2010).

1.6 Modelos econômicos em saúde

Um modelo é uma representação da realidade e uma metodologia analítica que prevê eventos que acontecerão ao longo do tempo em populações, a partir de dados extraídos de fontes primárias ou secundárias. Um modelo de análise pode ser utilizado por tomadores de decisão na área da saúde (WEINSTEIN et al., 2003). Para tanto,

seus resultados precisam ser válidos, confiáveis e relevantes para todos os usuários finais (BUXTON et al., 1997).

Existem algumas preocupações válidas a respeito do uso de modelos (KUNTZ; WEINSTEIN, 2001):

- Dados usados para a operacionalização dos modelos são provenientes de diversas fontes; muitos podem estar sujeitos a vieses devido às variáveis de confusão, seleção de pacientes ou método de análise;
- O número de pressupostos chaves assumidos em relação ao processo de doença estudado;
- A extrapolação de dados e;
- A relação matemática entre fatores de risco e desfechos em saúde.

Existem muitos modelos que podem ser usados para predizer o impacto de tecnologias em saúde. Mas, em geral, eles são divididos em duas categorias principais, estáticos (árvores de decisão e modelos de Markov) e dinâmicos. Os mais utilizados são a árvore de decisão e o modelo de Markov. A árvore de decisão é uma ferramenta visual que descreve graficamente os três principais componentes: o modelo propriamente dito, as probabilidades de ocorrência dos eventos modelados e os valores dos desfechos que existem no final de cada caminho. A árvore de decisão consegue modelar problemas clínicos com desfechos de curta duração e de apenas uma ocorrência (ROBERTS; SONNENBERG, 2003).

A Figura 4 apresenta a estrutura de uma árvore de decisão, composta por nós, ramos e desfechos. O nó de decisão é representado por um quadrado e indica qual a estratégia a ser escolhida. Esse é seguido pelo nó de chance, representado por um círculo, que descreve os vários eventos que estão sujeitos à chance de ocorrência. O

nó terminal (triângulo) representa o desfecho final de interesse para cada opção de decisão.

A análise da árvore de decisão fornece o valor esperado do desfecho de cada estratégia modelada, calculando-se sucessivamente a média de ocorrência em todos os ramos, desde cada nó de chance e seus desfechos simultâneos, até que a comparação entre as duas estratégias seja feita no nó de decisão. Esta análise é chamada de "*roll-back*".

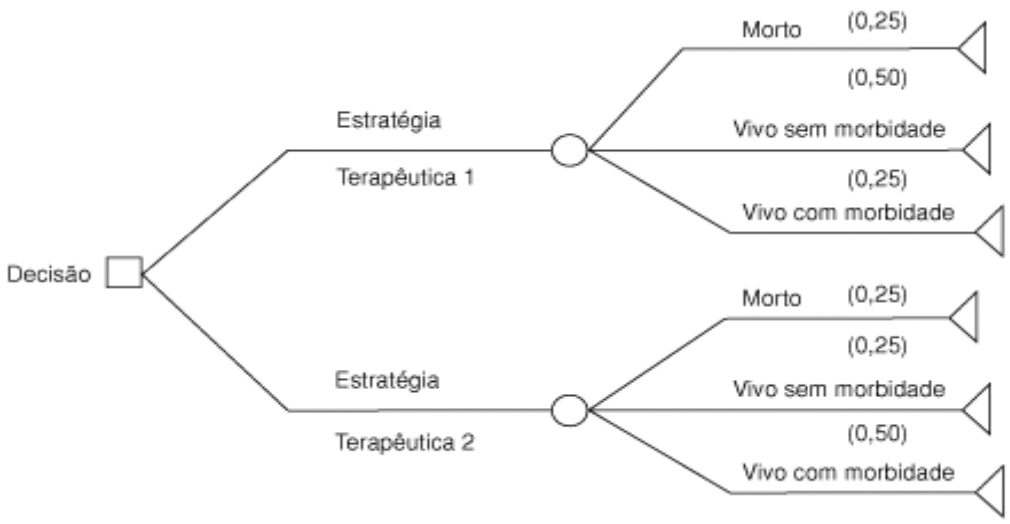


Figura 4 - Representação esquemática do modelo de árvore de decisão

Os modelos de Markov são estruturas analíticas que representam elementos chave da doença, e são particularmente úteis em doenças cujos eventos podem se repetir ao longo do tempo, e que ocorrem em tempo incerto. São comumente utilizados em avaliações econômicas de programas de rastreamento, tecnologias diagnósticas e intervenções terapêuticas (SONNENBERG; BECK, 1993; BRIGGS; CLAXTON; SCULPHER, 2007). Esse modelo baseia-se em uma série de estados de saúde, também chamados de estados de Markov, assumindo que o paciente está sempre em

um dos números finitos de estados de saúde. Todos os eventos de interesse são modelados como transições de um estado para outro.

O horizonte temporal da análise é dividido em incrementos de tempo iguais, chamados de ciclos de Markov. Durante cada ciclo, o paciente pode fazer a transição de um estado para o outro. Os estados de saúde são representados por círculos e setas que conectam dois estados diferentes e indicam transições permitidas. Setas que levam de um estado de saúde para ele mesmo indicam que o paciente pode permanecer naquele estado em ciclos consecutivos. Uma pessoa que está no estado de morto, obviamente, não pode fazer uma transição para qualquer outro estado (estado de absorção) e, portanto, um único braço emana do estado morto, que o retorna a si mesmo (SONNENBERG; BECK, 1993).

A duração de cada ciclo é escolhida para representar um intervalo de tempo clinicamente significativo. Geralmente, a escolha da duração do ciclo será determinada pelos dados disponíveis de probabilidades (SONNENBERG; BECK, 1993).

A Figura 5 mostra uma representação comumente utilizada dos processos de Markov, chamada de diagrama de transição de estados ou também diagrama de bolhas, em que descrevemos as probabilidades de transição de um estado de saúde para o outro, sendo:

- probabilidade de permanecer no estado saudável: 0,75
- probabilidade de transição do estado saudável para o estado doente: 0,20
- probabilidade de transição do estado saudável para o estado morto: 0,05
- probabilidade de permanecer no estado doente: 0,70

- probabilidade de transição do estado doente para o estado morto: 0,30
- probabilidade de permanecer no estado morto: 1

Por sua vez, os modelos dinâmicos são amplamente utilizados no estudo da dinâmica de transmissão de doenças em populações humanas, especialmente em avaliações econômicas de estratégias de imunização e doenças infecciosas, sobretudo as crônicas. Para a maioria das doenças infecciosas, a probabilidade de um indivíduo infectar-se depende do número de indivíduos infectados naquela população em período específico; quanto maior a prevalência de infectados, maior a força de infecção (BEUTELS et al., 2003; BRISSON, EDMUNDS; 2003). Trata-se de um modelo matemático compartimental, assumindo que a comunidade humana pode ser dividida em uma série de compartimentos, representantes das diversas classes epidemiológicas (ANDERSON, MAY; 1991).

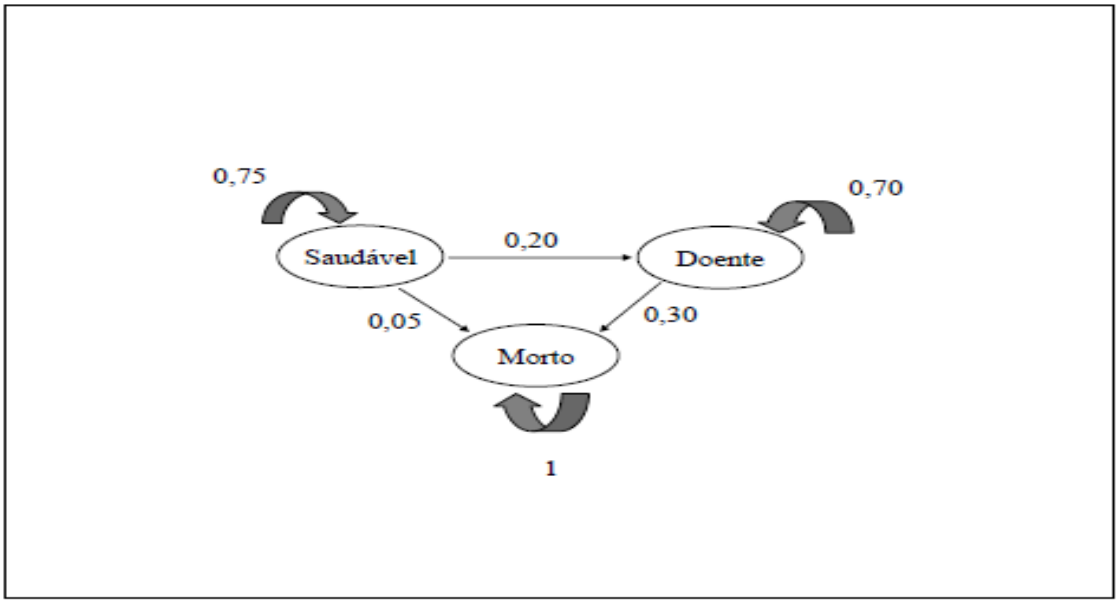


Figura 5 - Representação gráfica do modelo de Markov

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar análise de custo-efetividade do protocolo XELOX isoladamente (estratégia 1) em comparação ao XELOX acrescido de bevacizumabe (estratégia 2) em tratamento de 1ª linha para pacientes com câncer colorretal metastático sob a perspectiva de um hospital público voltado para a assistência e o ensino.

2.2 Objetivos específicos

- Estimar os custos reais relacionados à assistência à saúde, considerando-se esses protocolos quimioterápicos;
- Estimar os desfechos clínicos (SG e SLP) dos tratamentos XELOX isoladamente e XELOX acrescido de bevacizumabe com base em dados disponíveis na literatura científica;
- Calcular a RCEI, acompanhada de análises de sensibilidade.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma avaliação econômica completa do tipo custo-efetividade, empregando-se a árvore de decisão simples, associada a Modelo de Markov. Os custos foram expressos em unidade monetária local (R$) e os desfechos em meses de vida ganhos (MVGs), por se tratar de uma doença metastática. Utilizou-se uma população de indivíduos com CCRm de todas as faixas etárias, que foi acompanhada por 5 anos.

As estratégias comparadas foram os protocolos quimioterápicos:

- XELOX (estratégia 1): Capecitabina 1 000 mg/m^2, 2 vezes ao dia por 14 dias (seguido de uma semana livre de tratamento); Oxaliplatina 130 mg/m^2 no dia 1 (SALTZ et al., 2008).
- XELOX mais bevacizumabe (estratégia 2): Capecitabina 1 000 mg/m^2, 2 vezes ao dia por 14 dias (seguido de uma semana livre de tratamento); Oxaliplatina 130 mg/m^2 no dia 1; Bevacizumabe 7,5 mg/kg no dia 1 a cada três semanas (SALTZ et al., 2008).

3.2 Descrição e estrutura do modelo

No modelo, foram criados cenários contendo estados de saúde e situações decorrentes do uso dos medicamentos e da evolução clínica do CCRm. As sequências de eventos passíveis de ocorrer foram consideradas iguais para ambas as estratégias, variando-se a probabilidade de transição, custos e efetividades dos tratamentos.

Uma vez em tratamento, os pacientes foram alocados em um dos quatro estados de saúde: (1) tratamento de 1ª linha; (2) tratamento de 2ª linha; (3) suporte clínico e (4) morte. A Figura 6 mostra uma representação gráfica do modelo de Markov para o CCRm e suas possíveis transições entre os estados de saúde pelas setas.

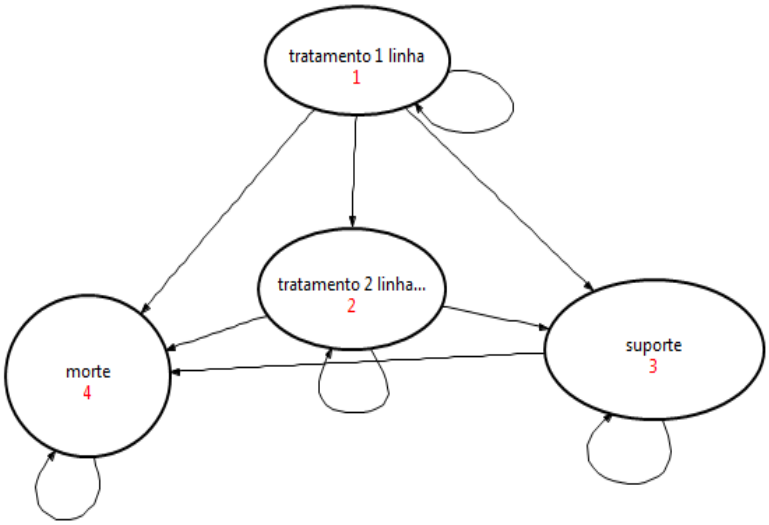


Figura 6 - Modelo de Markov para o câncer colorretal metastático desenvolvido no software Treeage Pro 2013® (TREE AGE SOFTWARE, 2013). Fonte: Elaboração própria

O modelo assumiu os seguintes pressupostos: 100% da coorte de pacientes iniciou o modelo no estado de saúde tratamento de 1ª linha, mantendo-se nesse estado ou transitando para os demais estados de saúde após o primeiro ciclo. Aos pacientes no estado de saúde tratamento de 2ª linha, houve a possibilidade de se manterem nesse estado, transitarem para suporte clínico ou irem a óbito. Já os pacientes em suporte clínico poderiam manter-se nesse estado ou irem a óbito. O estado de saúde morte foi considerado o estado de absorção no modelo proposto.

Assumiu-se o protocolo quimioterápico FOLFIRI como tratamento de 2ª linha para ambas as estratégias. O protocolo FOLFIRI é composto por Irinotecano 180

mg/m^2 no dia 1 em infusão de 90 minutos; 5-Fluorouracil 400 mg/m^2 como pulso no dia 1, seguido de 2 400 mg/m^2 em infusão contínua por 46 horas; e leucovorina 200 mg/m^2 no dia 1 em infusão de 2 horas, a cada 2 semanas (TOURNIGAND et al., 2004).

Para a construção do modelo de análise de decisão, foi utilizado o programa TreeAge Pro 2013® (TREE AGE SOFTWARE, 2013).

3.3 Perspectiva do estudo

A perspectiva adotada para esse estudo foi a de um hospital público de alta complexidade, ligado a atividades assistenciais e de ensino, com orçamento SUS complementado com recursos da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP).

3.4 Horizonte temporal

O modelo foi elaborado em horizonte temporal de 60 meses (cinco anos), o que permitiu avaliar as possíveis e relevantes fases dessa doença ao longo do tempo. Cada ciclo do modelo foi de três meses, totalizando, portanto, 20 ciclos de três meses. A duração do ciclo foi determinada com base na rotina de seguimento local, em que os pacientes realizam exames laboratoriais e de imagem para verificação da evolução do tratamento proposto.

3.5 Coleta dos dados

3.5.1 Definição, quantificação e custeio de recursos

Os dados de custos foram coletados retrospectivamente, por microcusteio, utilizando-se como fonte o sistema interno de dados eletrônicos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) no período entre 1º de janeiro de 2009 e 31 de outubro de 2013. Para a avaliação dos custos de cada tratamento, utilizou-se a metodologia proposta por Drummond et al. (2005), englobando os custos monetários reais de assistência à saúde, definidos nas seguintes categorias:

- Medicamentos: foram considerados todos os custos com os medicamentos utilizados pelo paciente durante a realização do protocolo de tratamento, incluindo-se os adjuvantes e aqueles utilizados para o manejo de eventos adversos, em regime de internação ou ambulatorial. Os valores financeiros dos medicamentos foram aqueles registrados no sistema do HCRP na data de sua utilização pelo paciente, considerando-se o valor real pago pelo hospital por meio de processos de licitação pública. O processo licitatório é considerado um dos principais meios de aplicação dos recursos públicos no Brasil, tendo como objetivo buscar a proposta mais vantajosa para a contratação pelo poder público, que deve observar as condições de igualdade entre os concorrentes (BRASIL, 1993).
- Exames laboratoriais e de imagem: o levantamento do custo de cada exame realizado por cada paciente durante o período do tratamento foi baseado em valores financeiros reais gastos pelo hospital, levando-se em consideração os materiais de consumo, equipamentos e recursos humanos.

- Preparo dos protocolos quimioterápicos pela equipe da Farmácia de Quimioterapia: neste item, foram considerados todos os custos referentes aos materiais utilizados para o preparo da terapia infusional por ciclo de tratamento. Foi acrescido a este valor o custo médio de manipulação de cada bolsa de quimioterapia, exceto medicamentos, incluindo os custos com recursos humanos, encargos e benefícios salariais, e custos do espaço físico, como água, energia elétrica e telefone.
- Administração dos protocolos quimioterápicos pela equipe de enfermagem: os custos referentes aos materiais utilizados para a infusão dos medicamentos foram estimados pela equipe de enfermagem da Central de Quimioterapia. Para os protocolos administrados ambulatorialmente (XELOX isoladamente e XELOX mais bevacizumabe), foi acrescido o custo médio do paciente/dia na Central de Quimioterapia. Para o protocolo FOLFIRI, que necessitava de regime de internação, foi acrescido o custo médio do paciente/dia na Unidade de Internação de Oncologia Clínica do HCFMRP-USP. Em ambos, foram considerados os custos com recursos humanos, encargos e benefícios salariais e demais custos relacionados ao espaço físico, como higiene e limpeza, nutrição e dietética, rouparia hospitalar, água, energia elétrica e telefone.

Para o protocolo FOLFIRI (tratamento de 2ª linha), houve a necessidade de implantação do cateter venoso central de longa permanência devido ao tempo de infusão do 5-fluorouracil. Considerou-se somente o custo do cateter no valor de R$ 230,00 para o ano de 2013, pois informações completas do procedimento de implantação desse dispositivo não estavam disponíveis no local do estudo. Esse dado foi proveniente do sistema do HCRP.

Todos os custos foram levantados desde o 1º dia do protocolo quimioterápico até o seu término, acrescido de mais 30 dias. Esse período foi considerado necessário pela equipe médica devido à ocorrência de possíveis eventos adversos a medicamentos e pela realização final de exames laboratoriais e de imagem.

3.5.2 Caracterização e mensuração dos desfechos clínicos

Para parametrizar o modelo com os dados clínicos de SLP (tempo do início do tratamento até a progressão da doença ou óbito, em meses) e SG (tempo do início do tratamento até o óbito, em meses), foi realizada uma revisão sistemática (RS) nas bases de dados eletrônicas PubMed/MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), Biblioteca Cochrane e LILACS (Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe da Biblioteca Virtual em Saúde), com o objetivo de responder à pergunta: “O protocolo de tratamento XELOX mais bevacizumabe é mais efetivo do que o esquema XELOX isolado para o tratamento de 1ª linha em pacientes com câncer colorretal metastático?”

Essa questão foi elaborada no formato do acrônimo PICO, de acordo com a recomendação do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014b), como a seguir:

P - população: pacientes com câncer colorretal metastático

I - intervenção: XELOX mais bevacizumabe

C - controle: XELOX isoladamente

O - desfecho: SG e SLP

Os termos utilizados nas bases PubMed/MEDLINE e Biblioteca Cochrane foram os seguintes: ("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) AND ("XELOX"[Supplementary Concept] OR "bevacizumab"[Supplementary Concept]) AND ("Survival

Analysis"[Mesh]). Na base de dados LILACS, os termos utilizados foram: câncer cólon-retal metastático [Palavras] and análise de sobrevida [Palavras] or XELOX [Palavras].

A busca foi realizada em 09 de fevereiro de 2015 e não houve restrição nas bases de dados quanto ao idioma e ao ano de publicação. As listas de referências dos artigos relevantes contendo os resumos foram arquivadas para posterior análise manual.

A base de dados EMBASE não foi utilizada por não estar acessível pela USP de Ribeirão Preto na época da pesquisa.

Os critérios de inclusão dos estudos foram: pacientes com CCRm, estudos de RS ou ECR, combinação de protocolos quimioterápicos contendo bevacizumabe (não confundindo com outros anticorpos monoclonais ou intervenções) e tratamento paliativo. Como critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de avaliações econômicas, revisões narrativas, estudos sem grupo comparador, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, e relato ou série de casos.

Após a leitura dos resumos e verificação dos critérios de inclusão e exclusão, os estudos selecionados foram lidos na íntegra e verificou-se a qualidade metodológica pelo uso da escala de Jadad (JADAD et al., 1996) ou AMSTAR (*A measurement tool to assess reviews*). O escore da escala de Jadad varia de zero (qualidade muito baixa) a cinco (qualidade excelente), e a escala AMSTAR compreende requisitos mínimos de uma RS, contendo 11 perguntas, cada uma com duas opções de resposta: a) “sim”, caso a revisão contemplasse explicitamente o critério; b) “não”, caso não contemplasse. Para cada resposta “sim”, aplicava-se um ponto (SHEA et al., 2007).

As probabilidades de transição entre os estados de saúde foram calculadas utilizando-se dados de SLP e SG, e se extraindo estimativas do método de Kaplan-Meier dos estudos selecionados.

3.6 Ajustes inflacionários

Os ajustes inflacionários relacionados aos medicamentos foram de 5% ao ano de 2009 até 2013, apresentados em reais (R$). Isso se deve ao fato de a coleta de dados haver sido retrospectiva nesta categoria. Nas demais, os valores financeiros referiram-se ao ano de 2013, não sendo necessário aplicar ajustes inflacionários.

3.7 Taxas de desconto

Desconto é um procedimento para ajustar custos e benefícios de intervenções em saúde que ocorrerão no futuro para o valor presente, considerando que os indivíduos preferem ter dinheiro, recursos ou benefícios hoje e pagar os custos no futuro.

O estudo de Valentim e Prado Jr. (2008) estimou a taxa de desconto social para 167 países para o ano de 2006 e para o Brasil entre 2005 e 2050. A taxa média de desconto para os 167 países foi de 6,8% e a taxa média para o Brasil foi de 4,7%, com valor mínimo de 3,6% e máximo de 5,5%. Para aumentar a comparabilidade dos estudos, o Ministério da Saúde sugeriu, por meio das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica, padronizar as taxas de desconto em 5% ao ano, conforme adotado neste estudo (BRASIL, 2014b).

3.8 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade é uma técnica de avaliação da incerteza acerca de toda e qualquer variável contemplada no modelo econômico. É utilizada para comprovar o grau de estabilidade ou robustez dos resultados. Ainda, avalia até que ponto o resultado da RCEI é mantido quando valores das variáveis principais são modificados dentro de limites plausíveis.

Neste estudo, foram realizadas análises de sensibilidade univariada e probabilística. A análise univariada foi realizada pela construção do diagrama de Tornado, utilizado para determinar os parâmetros de entrada mais influentes, com a delimitação exata dos valores mínimos e máximos. Na análise de sensibilidade probabilística, a variação nos parâmetros é feita de forma estocástica em função da distribuição de probabilidades (BRASIL, 2014b).

3.9 Aspectos éticos

O presente estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo em 17 de abril de 2013, sob Processo nº 956/2013 (Anexo A).

4 RESULTADOS

4.1 Desenho do modelo

A Figura 7 ilustra a árvore de decisão acrescida do modelo de Markov para os quatro estados de saúde definidos para o tratamento do CCRm.

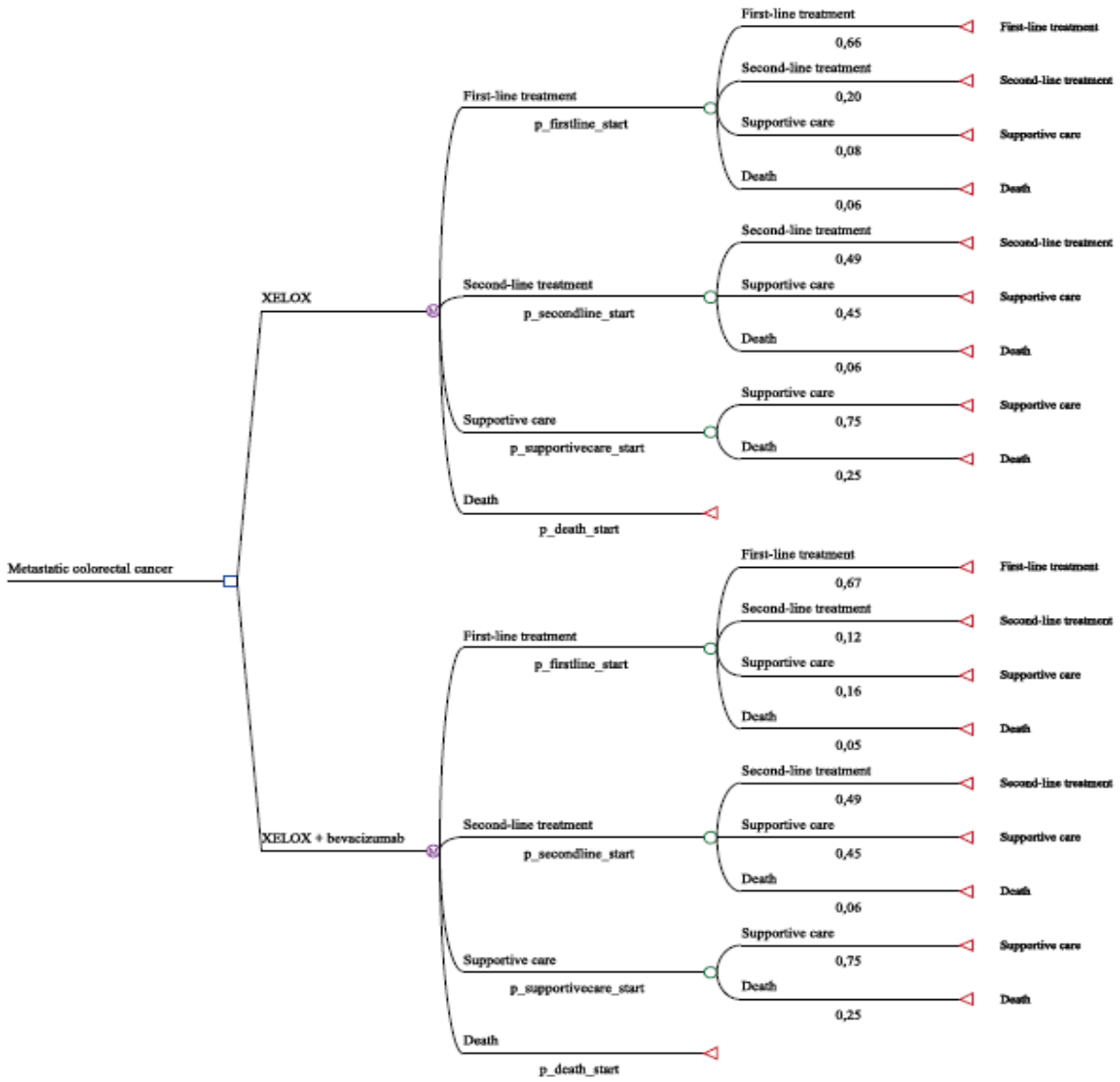


Figura 7 - Árvore de decisão com modelo de Markov para o tratamento do câncer colorretal metastático. Fonte: Elaboração própria

4.2 Quantificação e custeio de recursos

As Tabelas 2 e 3 mostram, respectivamente, os custos para os estados de saúde da Estratégia 1 (XELOX) e Estratégia 2 (XELOX mais bevacizumabe) para três meses, período parametrizado no modelo como sendo um ciclo de Markov.

Para os estados de saúde tratamento de 1ª linha e tratamento de 2ª linha, foram consideradas todas as categorias de custo definidas anteriormente. Para o estado de saúde suporte clínico, assumiu-se ser importante a categoria exames laboratoriais, e se incluiu a categoria hospitalização. Foram considerados três dias de hospitalização/mês na Unidade de Internação de Oncologia Clínica do HCFMRP-USP, no valor de R$529,67/dia, baseando-se no custo médio para o ano de 2013.

Tabela 2 - Custos estimados para três meses (um ciclo de Markov) para cada estado de saúde do modelo, em reais (R$) e percentual (%), por tipo de categoria para a estratégia 1 (XELOX)

Categorias	**Tratamento 1ª Linha (XELOX)**		**Tratamento 2ª Linha (FOLFIRI)**		**Suporte Clínico**		**Morte**	
	R$	**%**	**R$**	**%**	**R$**	**%**	**R$**	**%**
Medicamentos	6 428,00	77,86	4 327,80	33,33	0,00	0,00	0,00	0,00
Preparo (Farmácia)	81,24	0,98	270,18	2,08	0,00	0,00	0,00	0,00
Administração (Enfermagem)	580,80	7,03	6 700,74	51,61	0,00	0,00	0,00	0,00
Exames Laboratoriais	265,48	3,22	409,08	3,15	265,48	5,28	0,00	0,00
Exames Imagem	900,80	10,91	1 276,20	9,83	0,00	0,00	0,00	0,00
Hospitalização	0,00	0,00	0,00	0,00	4 767,03	94,72	0,00	0,00
Total	8 256,32	100,00	12 984,00	100,00	5 032,51	100,00	0,00	0,00

XELOX: Xeloda® mais oxaliplatina; FOLFIRI: 5-Fluorouracil mais leucovorina mais irinotecano. Fonte: Base de dados do sistema interno eletrônico do HCFMRP-USP (2013).

Para o estado de saúde morte, não foram computados custos. Assumimos que o ideal seria coletar esses dados sob a perspectiva da sociedade, considerando-se os custos indiretos associados à perda de produtividade e morte prematura.

Tabela 3 - Custos estimados para três meses (um ciclo de Markov) para cada estado de saúde do modelo, em reais (R$) e percentual (%), por tipo de categoria para a estratégia 2 (XELOX mais bevacizumabe)

Categorias	Tratamento 1ª Linha (XELOX mais bevacizumabe)		Tratamento 2ª Linha (FOLFIRI)		Suporte Clínico		Morte	
	R$	%	R$	%	R$	%	R$	%
Medicamentos	27 592,00	89,57	4 327,80	33,33	0,00	0,00	0,00	0,00
Preparo (Farmácia)	120,08	0,39	270,18	2,08	0,00	0,00	0,00	0,00
Administração (Enfermagem)	1 006,40	3,27	6 700,74	51,61	0,00	0,00	0,00	0,00
Exames Laboratoriais	367,00	1,19	409,08	3,15	265,48	5,28	0,00	0,00
Exames Imagem	1 720,00	5,58	1 276,20	9,83	0,00	0,00	0,00	0,00
Hospitalização	0,00	0,00	0,00	0,00	4 767,03	94,72	0,00	0,00
Total	30 805,48	100,00	12 984,00	100,00	5 032,51	100,00	0,00	0,00

XELOX: Xeloda® mais oxaliplatina; FOLFIRI: 5-Fluorouracil mais leucovorina mais irinotecano. Fonte: Base de dados do sistema interno eletrônico do HCFMRP-USP (2013).

Maiores detalhes da quantificação e mensuração das categorias de custos foram apresentados nos Apêndices A e B.

4.3 Resultados da RS

Após a realização da pesquisa nas bases de dados científicas, 337 citações foram localizadas. Após a leitura dos títulos, resumos e verificação dos critérios de elegibilidade, foram selecionadas sete citações para leitura do texto na íntegra (Tabela 4 e Figura 8).

Tabela 4 - Citações encontradas nas bases de dados pesquisadas

	Título/abstract	**Íntegra**
Pubmed/Medline	334	7
Lilacs	2	0
Biblioteca Cochrane	1	0

A Figura 8 ilustra o fluxograma de seleção dos estudos na RS.

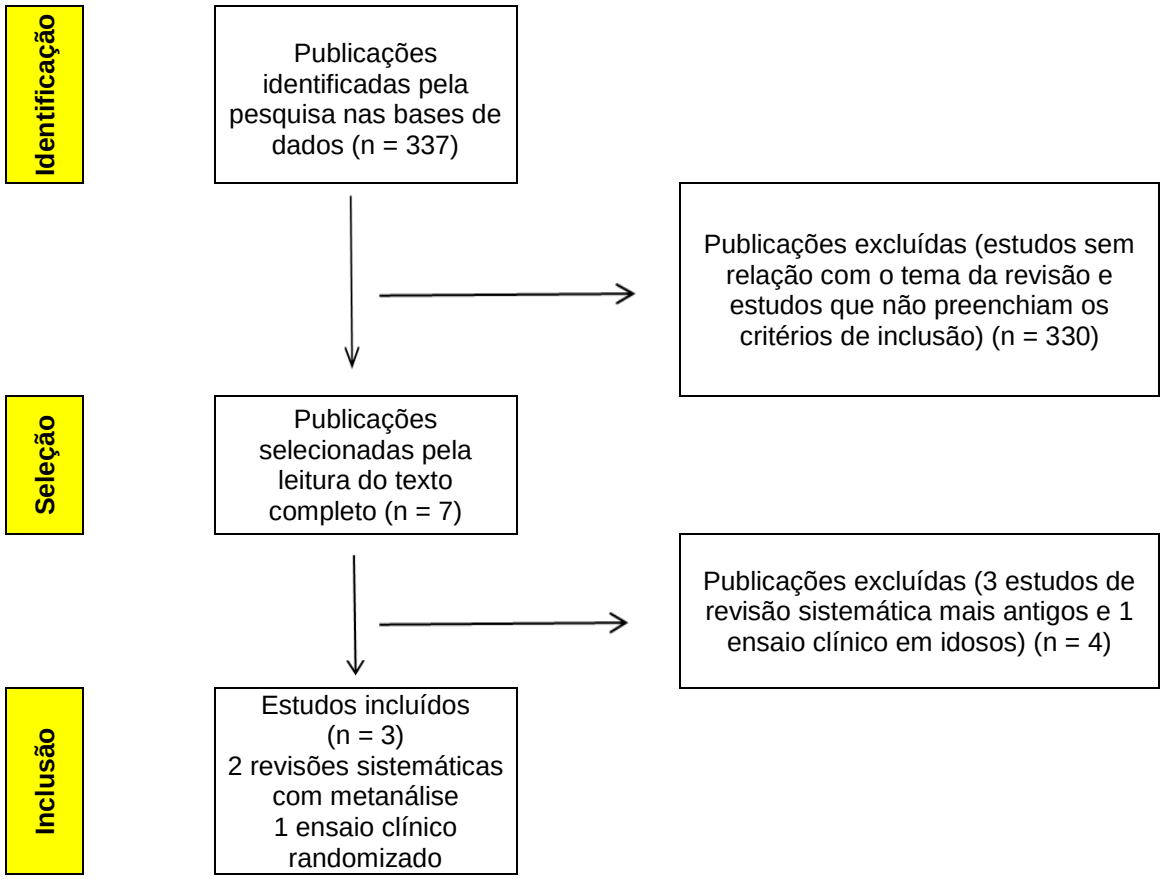


Figura 8 - Fluxograma de seleção dos estudos

Os três estudos selecionados foram dos autores Macedo, Costa e Sasse (2012), Hurwitz et al. (2013) e Saltz et al. (2008). O estudo de Macedo, Costa e Sasse (2012)

foi uma revisão sistemática com metanálise cujo objetivo foi coletar dados atuais e avaliar o efeito do bevacizumabe no tratamento de 1ª linha, com foco em cada regime de base. Foi realizada uma ampla pesquisa de ECRs que utilizaram bevacizumabe em 1ª linha do CCRm nas bases de dados EMBASE, MEDLINE, Cochrane e LILACS. Apresentações e resumos de reuniões também foram investigados. Os dados resultantes foram analisados e incluídos na metanálise de acordo com o tipo de regime. SG e SLP foram os principais desfechos analisados. O método preferido de extração de dados foi a coleta direta do *Hazard Ratio* original descrito em cada estudo. Foram analisados seis estudos, totalizando 3 060 pacientes. A heterogeneidade dos resultados foi elevada para ambos os desfechos, e sua efetividade foi observada em regimes limitados, como 5-fluorouracil em *bolus*, regimes com capecitabina e combinações com irinotecano. Resultados globais dessa metanálise levam à conclusão de que bevacizumabe é um agente efetivo em tratamento de 1ª linha para CCRm.

O estudo de Hurwitz et al. (2013) fez uma análise agrupada de dados de pacientes com CCRm, a partir de ECRs que avaliaram os resultados clínicos da adição de bevacizumabe à quimioterapia. Todas as análises foram realizadas por intenção de tratar. A população compreendeu 3 763 pacientes (1 773 receberam quimioterapia com ou sem placebo; 1 990 receberam quimioterapia mais bevacizumabe). A adição de bevacizumabe à quimioterapia foi associada a aumentos estatisticamente significativos na SG e SLP, e o perfil de segurança observado de bevacizumabe foi consistente com o relatado nos estudos.

O estudo de Saltz et al. (2008) foi um ECR que avaliou a eficácia e a segurança de bevacizumabe adicionado à quimioterapia à base de oxaliplatina (XELOX) ou leucovorina mais 5-fluorouracil mais oxaliplatina (FOLFOX) em pacientes com CCRm.

O desfecho primário foi SLP. Um total de 1 401 pacientes foram randomizados em uma análise 2 X 2. A SLP foi de 9,4 meses para o grupo bevacizumabe e 8 meses para o grupo placebo. A SG foi de 21,3 meses no grupo bevacizumabe e 19,9 meses no grupo placebo. O perfil de toxicidade do bevacizumabe foi consistente com o documentado em estudos prévios. A adição de bevacizumabe à quimioterapia baseada em oxaliplatina melhorou significativamente a SLP nesse estudo em 1ª linha.

Para completar o modelo com os dados do protocolo FOLFIRI como tratamento de 2ª linha, foi utilizado o estudo de Tournigand et al. (2004). Trata-se de um ECR cujo objetivo foi avaliar os protocolos FOLFIRI e FOLFOX para determinar a melhor sequência para tratar pacientes com CCRm. Os pacientes randomizados para o grupo A receberam primeiro FOLFIRI até a progressão ou toxicidade inaceitável, e em seguida FOLFOX. A sequência oposta foi administrada em pacientes randomizados para o grupo B. A análise foi feita pela técnica de intenção de tratar. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar as curvas de SG e SLP, e foi utilizado o teste log-rank para comparar as curvas. Foi utilizado o teste de Mantel-Haenszel para comparar proporções (risco relativo e toxicidades) e o modelo de regressão de Cox foi utilizado para a análise multivariada de fatores prognósticos para sobrevivência e SLP. A sobrevida média foi de 21,5 meses no grupo A (n=109) *versus* 20,6 meses no grupo B (n=111) (P = 0,99), e a SLP foi de 14,2 meses no grupo A e 10,9 no grupo B (P = 0,64). Na terapia de 1ª linha, FOLFIRI alcançou 56% de taxa de resposta e 8,5 meses de SLP, enquanto o FOLFOX alcançou 54% de taxa de resposta e 8,0 meses de SLP (P = 0,26). Para tratamento de 2ª linha, FOLFIRI alcançou 4% de taxa de resposta e 2,5 meses de SLP, ao passo que FOLFOX alcançou 15% de taxa de resposta e 4,2 meses de SLP. Ambas as sequências conseguiram uma sobrevivência prolongada e uma eficácia semelhante.

Para extração dos dados de mortalidade em pacientes em tratamento clínico de suporte, foram utilizados dados do ECR de Van Cutsem et al. (2007). O estudo comparou panitumumabe mais cuidados de suporte clínico *versus* suporte clínico sozinho em pacientes com CCRm que haviam progredido após a quimioterapia padrão. O desfecho primário foi SLP e os desfechos secundários incluíram SG, resposta objetiva e segurança. Panitumumabe prolongou significativamente a SLP, cuja mediana foi de 8 semanas (IC 95% 7,9-8,4) para o panitumumabe e 7,3 semanas (IC 95% 7,1-7,7) para suporte clínico. As taxas de resposta objetiva também favoreceram o panitumumabe sobre suporte clínico. Após um seguimento mínimo de 12 meses, as taxas de resposta foram de 10% para o panitumumabe e 0% para o suporte clínico ($P < 0,0001$). Não foi observada diferença em SG.

A Tabela 5 apresenta a avaliação da qualidade metodológica das RSs incluídas no estudo pelo método AMSTAR (SHEA et al., 2007), e a Tabela 6 apresenta a avaliação da qualidade metodológica dos ECRs incluídos para parametrizar os dados no modelo segundo a escala de Jadad et al. (1996).

Os estudos selecionados apresentaram alta qualidade metodológica pela escala AMSTAR (SHEA et al. 2007). No estudo de Hurwitz et al. (2013), não está claro se a seleção de estudos e a extração de dados foram realizadas duplamente, assim como se o tipo da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão. Portanto, esses quesitos não foram pontuados.

Tabela 5 - Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas pela escala AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) (SHEA et al. 2007)

Questão	Macedo et al. (2012)	Hurwitz et al. (2013)
1. Foi fornecido um projeto *a priori*?	Sim	Sim
2. A seleção de estudos e a extração de dados foram realizadas duplamente?	Sim	Não
3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?	Sim	Sim
4. A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizada como um critério de inclusão?	Sim	Não
5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	Sim	Sim
6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?	Sim	Sim
7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	Sim	Sim
8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?	Sim	Sim
9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados?	Sim	Sim
10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?	Sim	Sim
11. O conflito de interesses foi informado?	Sim	Sim
Pontuação	11*	09*

*alta qualidade metodológica

Os estudos selecionados apresentaram alta qualidade metodológica pela escala de Jadad et al. (1996) com pontuação entre três a cinco, sendo que o estudo de Saltz et al. (2008) apresentou a pontuação máxima.

Tabela 6 - Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos incluídos para parametrizar os dados no modelo segundo a escala de Jadad et al. (1996)

Questão	Saltz et al (2008)	Tournigand et al. (2004)	Van Cutsem et al. (2007)
1a. O estudo foi descrito como aleatório (randômico, randomizado)?	Sim	Sim	Sim
1b. A randomização foi descrita e adequada?	Sim	Sim	Sim
2a. O estudo foi descrito como duplo-cego (tipo de mascaramento)?	Sim	Não	Não
2b. O método foi descrito e adequado?	Sim	Sim	Sim
3. Foram descritas as perdas e exclusões dos participantes do estudo?	Sim	Não	Não
Pontuação	5*	3*	3*

*0-2 = baixa; 3-5 = alta

A Tabela 7 apresenta os parâmetros de efetividade, de custos e probabilidades de transição do caso-base com as variações usadas na análise de sensibilidade. As faixas de variação para os dados de efetividade e probabilidades de transição foram determinadas pelos intervalos de confiança retirados das publicações selecionadas ou assumiu-se uma variação de 10%. Para os custos, essa faixa de variação foi determinada pelo seu desvio padrão. A taxa de desconto tanto para os custos como para os desfechos variou de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014b).

Tabela 7 - Parâmetros de efetividade, custos, probabilidades de transição e taxa de desconto do caso-base e as variações na análise de sensibilidade

Parâmetros	Caso-base	Variação na análise de sensibilidade	Fonte
SG tratamento 1ª linha (estratégia 1)	17,6	15,8-19,3	Macedo et al. (2012)
SG tratamento 2ª linha (estratégia 1)	20,6	18,5-22,6	Tournigand et al. (2004)
SG suporte clínico (estratégia 1)	18	16,2-19,8	Van Cutsem et al. (2007)
SG tratamento 1ª linha (estratégia 2)	19,8	17,8-21,8	Macedo et al. (2012)
SG tratamento 2ª linha (estratégia 2)	20,6	18,5-22,6	Tournigand et al. (2004)
SG suporte clínico (estratégia 2)	18	16,2-19,8	Van Cutsem et al. (2007)
Custo tratamento 1ª linha (estratégia 1)	8 256,32	6 636,06 – 9 876,58	Assumido
Custo tratamento 2ª linha (estratégia 1)	12 984,00	11 600,7 – 14 367,3	Assumido
Custo suporte clínico (estratégia 1)	5 032,51	4 529,26 – 5 535,76	Assumido
Custo tratamento 1ª linha (estratégia 2)	30 805,48	20 664 – 40 946,96	Assumido
Custo tratamento 2ª linha (estratégia 2)	12 984,00	11 600,7 – 14 367,3	Assumido
Custo suporte clínico (estratégia 2)	5 032,51	4 529,26 – 5 535,76	Assumido
Probabilidade tratamento de 1ª linha para tratamento de 1ª linha (estratégia 1)	0,66	0,60-0,72	Assumido
Probabilidade tratamento de 1ª linha para tratamento de 2ª linha (estratégia 1)	0,2	0,18-0,22	Hurwitz et al. (2013)
Probabilidade tratamento de 1ª linha para suporte clínico (estratégia 1)	0,08	0,07-0,09	Saltz et al (2008)

Continua

Continuação

Parâmetros	Caso-base	Variação na análise de sensibilidade	Fonte
Probabilidade tratamento de 1ª linha para morte (estratégia 1)	0,06	0,04-0,08	Hurwitz et al. (2013)
Probabilidade tratamento de 2ª linha para tratamento de 2ª linha (estratégia 1)	0,49	0,45-0,53	Tournigand et al. (2004)
Probabilidade tratamento de 2ª linha para suporte clínico (estratégia 1)	0,45	0,41-0,49	Tournigand et al. (2004)
Probabilidade tratamento de 2ª linha para morte (estratégia 1)	0,06	0,04-0,08	Tournigand et al. (2004)
Probabilidade suporte clínico para suporte clínico (estratégia 1)	0,75	0,68-0,82	Van Cutsem et al. (2007)
Probabilidade suporte clínico para morte (estratégia 1)	0,25	0,23-0,27	Van Cutsem et al. (2007)
Probabilidade tratamento de 1ª linha para tratamento de 1ª linha (estratégia 2)	0,67	0,61-0,73	Assumido
Probabilidade tratamento de 1ª linha para tratamento de 2ª linha (estratégia 2)	0,12	0,10-0,14	Hurwitz et al. (2013)
Probabilidade tratamento de 1ª linha para suporte clínico (estratégia 2)	0,16	0,14-0,18	Saltz et al. (2008)
Probabilidade tratamento de 1ª linha para morte (estratégia 2)	0,05	0,04-0,06	Hurwitz et al. (2013)
Probabilidade tratamento de 2ª linha para tratamento de 2ª linha (estratégia 2)	0,49	0,45-0,53	Tournigand et al. (2004)
Probabilidade tratamento de 2ª linha para suporte clínico (estratégia 2)	0,45	0,41-0,49	Tournigand et al. (2004)
Probabilidade tratamento de 2ª linha para morte (estratégia 2)	0,06	0,04-0,08	Tournigand et al. (2004)
Probabilidade suporte clínico para suporte clínico (estratégia 2)	0,75	0,68-0,82	Van Cutsem et al. (2007)
Probabilidade suporte clínico para morte (estratégia 2)	0,25	0,23-0,27	Van Cutsem et al. (2007)
Taxa de desconto	5%	0-10%	Brasil, 2014b

SG: sobrevida global

4.4 Análise de custo-efetividade

A Tabela 8 apresenta a razão de custo-efetividade incremental estimada para a coorte.

Tabela 8 - Resultado da análise de custo-efetividade (R$/Meses de vida ganhos, MVGs)

Estratégia	Custo (R$)	Custo Incremental (R$)	Efetividade (MVGs)	Efetividade incremental (MVGs)	RCEI (R$/MVGs)
XELOX	41 396,84		97,07		
XELOX + bevacizumabe	89 230,41	47 833,57	99,32	2,25	21 231,43

RCEI: razão de custo efetividade incremental; XELOX: Xeloda® mais oxaliplatina.

A diferença incremental em MVGs é de 2,25 para um custo extra de R$47 833,57, o que resulta em uma RCEI de R$21 231,43 por MVG.

O gráfico da análise de custo-efetividade mostra que a Estratégia 2 é mais cara que a Estratégia 1, porém, mais efetiva sob a perspectiva desse estudo (Figura 9).

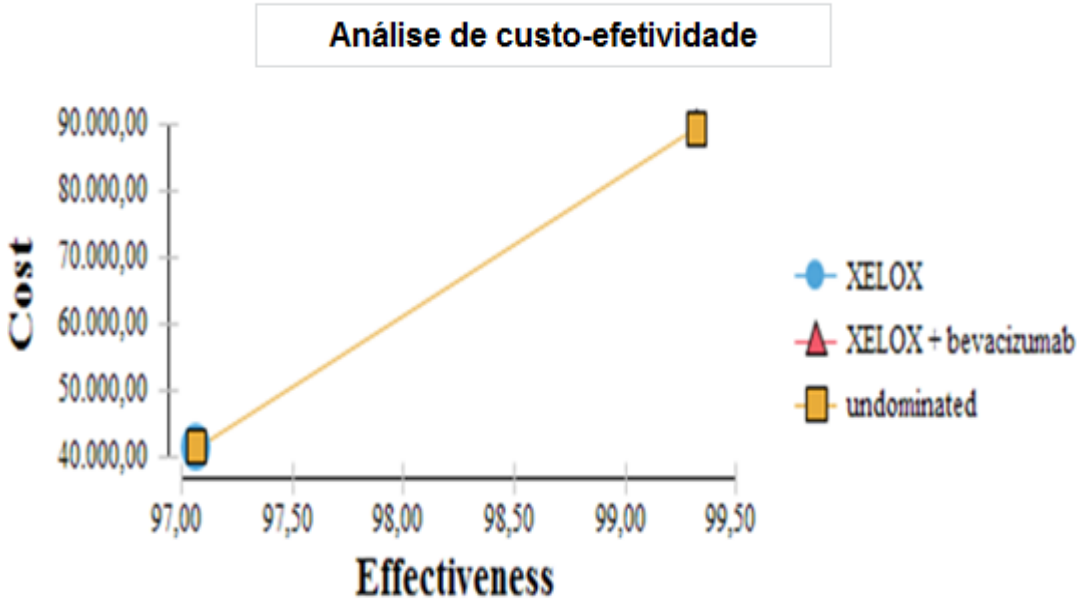


Figura 9 - Gráfico da análise de custo-efetividade. Fonte: Elaboração própria

4.5 Análises de sensibilidade

A análise de sensibilidade univariada foi realizada variando-se as estimativas dos parâmetros de custos, efetividades, probabilidades de transição e a taxa de desconto definida no modelo.

O diagrama de Tornado apresenta simultaneamente e de forma gráfica, a análise de sensibilidade de vários parâmetros. Pode-se notar que a variável que causou maior impacto é a efetividade para o estado de saúde suporte clínico na estratégia 1. Quando este parâmetro foi inserido no modelo com o valor mínimo, apresentou uma RCEI de R$7 814,47 e, quando inserido com o valor máximo, a RCEI foi de R$-29 614,12, significando que a estratégia 2 tornou-se dominada pela Estratégia 1. Os demais parâmetros apresentaram menor impacto sobre os resultados (Figura 10).

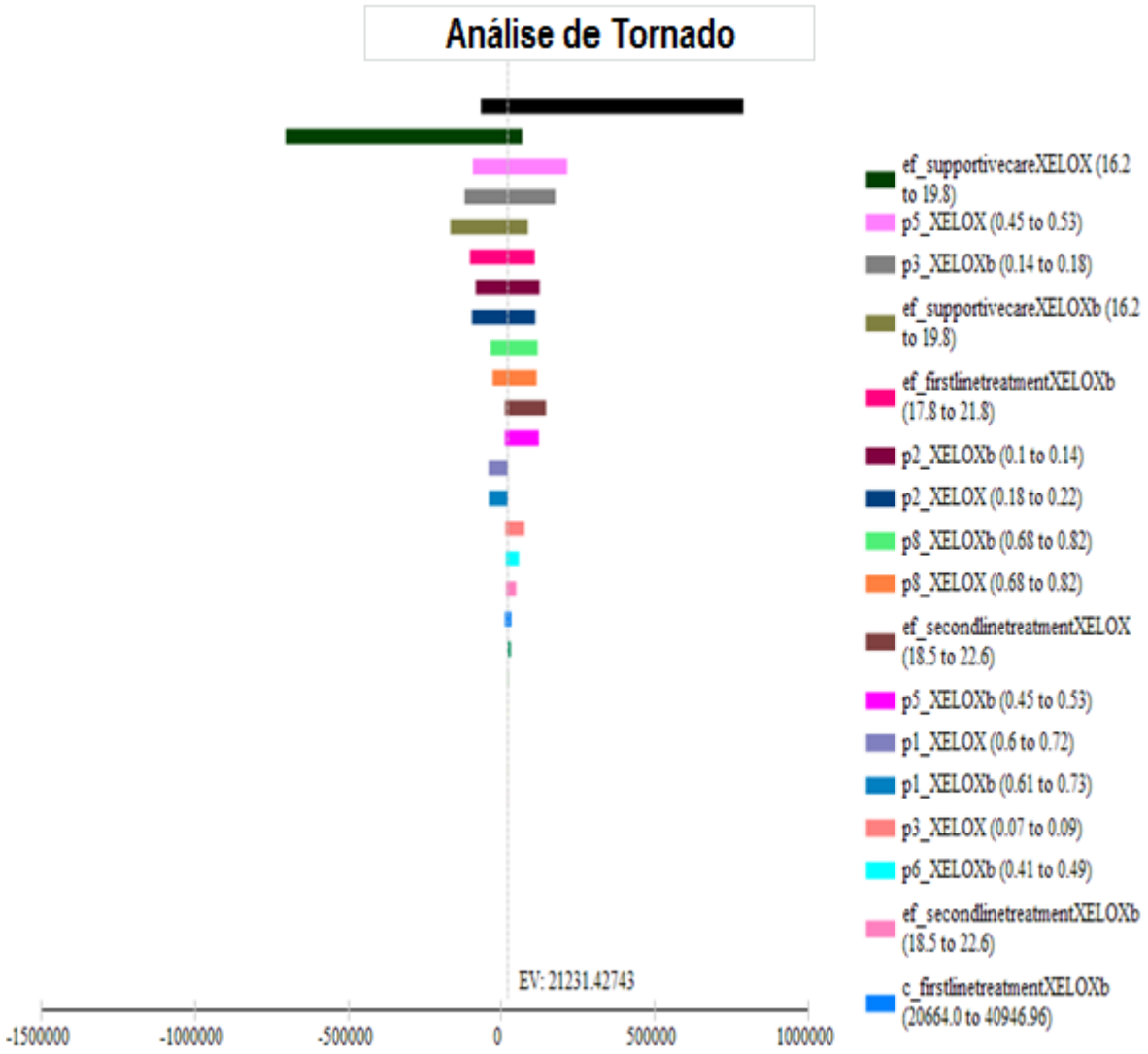


Figura 10 - Diagrama de Tornado mostrando os valores de razão de custo-efetividade incremental quando os valores mínimos e máximos das estimativas dos parâmetros foram inseridos no modelo. Fonte: Elaboração própria

A análise de sensibilidade probabilística foi conduzida utilizando o método de simulação de Monte Carlo, em que as variáveis são modificadas de acordo com as distribuições de probabilidades pré-definidas. Para os parâmetros de custo, atribuiu-se uma distribuição gama, e para a taxa de desconto e parâmetros de efetividade, atribuiu-se uma distribuição uniforme.

Para essa análise, foram geradas 100 000 simulações. Em cada uma delas, um conjunto de valores para os parâmetros foram sorteados de acordo com as distribuições definidas. Os resultados estão apresentados na Figura 11, a qual revela que, considerando-se o limiar de disposição a pagar, 63,22% dos resultados estão no quadrante 1 com efetividade incremental crescente e positiva; e 32,23% estão no quadrante 2, cuja efetividade incremental é decrescente e negativa. Os demais resultados permaneceram nos quadrantes 3 e 4.

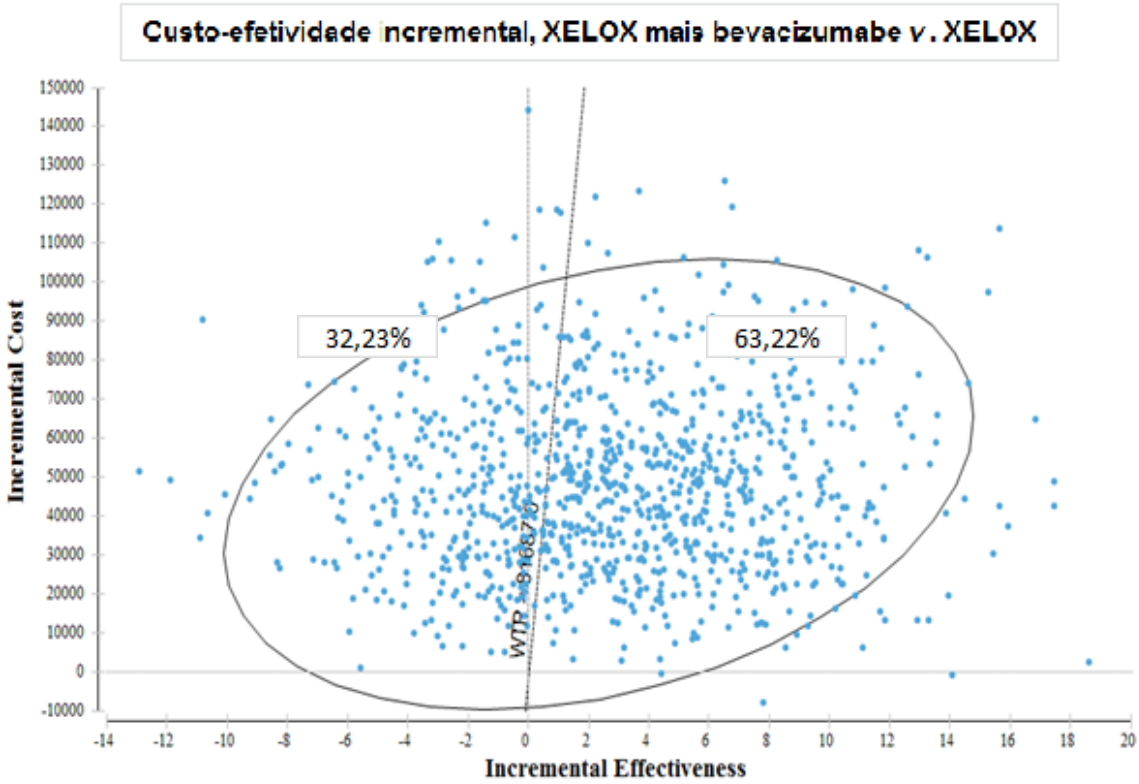


Figura 11 - Resultado da análise de sensibilidade probabilística. Fonte: Elaboração própria

A incerteza em torno dos resultados de custo-efetividade também é apresentada na Figura 12. Podemos evidenciar que a partir de um limiar de disposição a pagar de R$21 231,43 por MVG, a probabilidade de a estratégia 2 (XELOX mais bevacizumabe) ser mais custo-efetiva ultrapassa a estratégia 1. Quando esse limiar

atinge seu valor máximo de R$81 687,00, de acordo com a OMS (três PIBs *per capita*), essa probabilidade é de 63,5% para a estratégia 2 e 36,5% para a estratégia 1 para o ano de 2014.

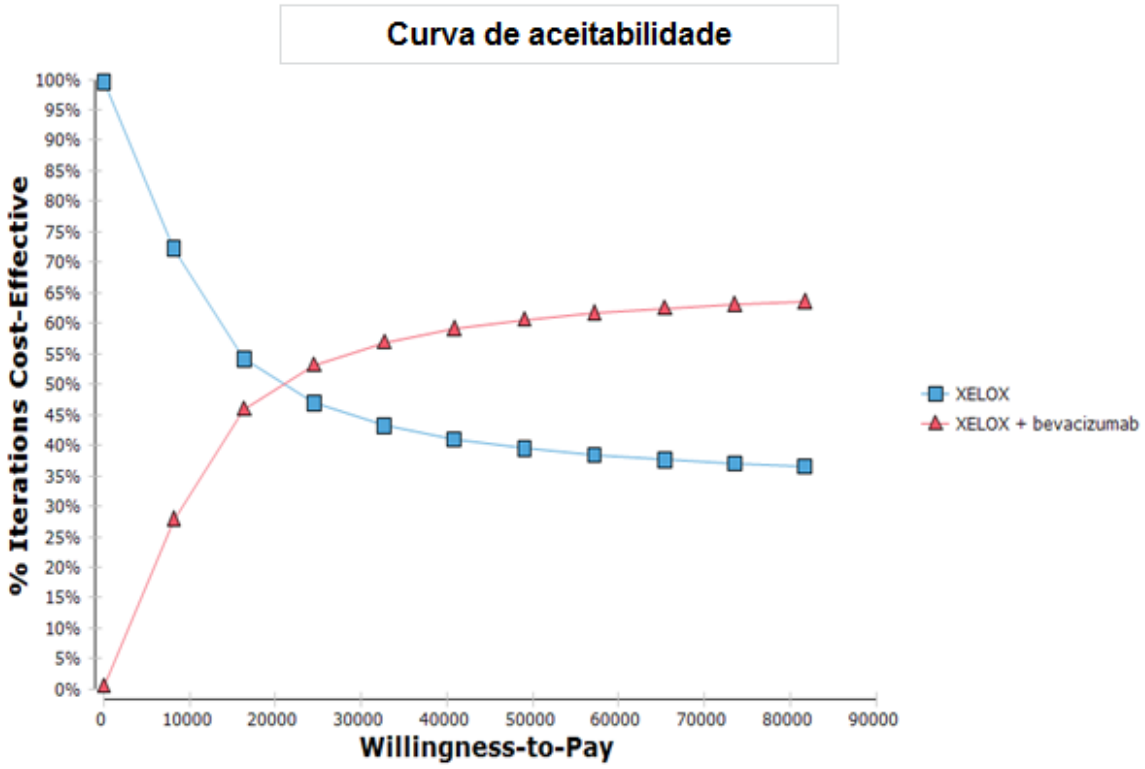


Figura 12 - Curva de aceitabilidade do modelo de Markov comparando-se as estratégias XELOX e XELOX mais bevacizumabe utilizadas em 1ª linha no tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático. Fonte: Elaboração própria

5 DISCUSSÃO

O desenvolvimento, a incorporação e a utilização de tecnologias nos sistemas de saúde, bem como a sua sustentabilidade, estão inseridos em contextos sociais e econômicos, que derivam da contínua produção e consumo de bens e produtos. Esse processo deve ter como referenciais as necessidade de saúde, o orçamento público, as responsabilidades dos três níveis de governo e do controle social, além dos princípios de equidade, universalidade e integralidade que fundamentam a atenção à saúde no Brasil. Considerando esses aspectos, o objetivo geral da Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde é maximizar os benefícios de saúde a serem obtidos com os recursos disponíveis, assegurando o acesso da população a tecnologias efetivas e seguras, em condições de equidade (BRASIL, 2010).

Nesse sentido, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), criada pela Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Seu objetivo é assessorar o Ministério da Saúde nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde, bem como na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. Desde então, a CONITEC passou a exigir estudos de avaliação econômica e a usá-los nas suas recomendações de incorporação de novas tecnologias ou abandono de tecnologias já incorporadas (BRASIL, 2011).

O custo dos medicamentos utilizados em oncologia vem acarretando grande impacto no orçamento público, especialmente após o advento da biotecnologia, que proporcionou uma revolução no tratamento do câncer. Porém, tal avanço aumentou

expressivamente os custos da terapia sem apontar a viabilidade do sistema de saúde em adotar esses medicamentos.

O uso de modelos matemáticos deve equilibrar a acurácia em refletir a evolução natural de uma doença, e a clareza e a simplicidade para melhor entendimento dessas ferramentas. Drummond et al. (2005) reforçam a importância da transparência e dos pressupostos do modelo, assim como dos dados coletados.

Um modelo de análise de decisão pode combinar dados de inúmeras fontes para produzir estimativas detalhadas de consequências clínicas e econômicas de diferentes terapias. Dessa forma, simplifica a análise de problemas complexos para auxiliar o processo de tomada de decisão (THORNTON et al., 1992). Um modelo é uma representação simplificada da realidade, mas não é a realidade.

O modelo deste estudo não considerou a possibilidade de os pacientes avançarem de um tratamento de 2ª linha para um de 3ª linha devido ao estágio avançado da doença nesses pacientes. Devido à demora no diagnóstico e muitas vezes à dificuldade de acesso a um serviço especializado em oncologia, os pacientes iniciam o tratamento tardiamente. Assim, decidiu-se por incluir o estado de saúde suporte clínico, pois são frequentes as situações em que os pacientes não apresentam condições clínicas de continuar ou iniciar uma nova linha de tratamento, mantendo-se, portanto, em seguimento clínico.

No estudo de Tappenden et al. (2007), estimou-se custo-efetividade de se adicionar bevacizumabe a irinotecano, 5-fluorouracil e leucovorina, em comparação a 5-fluorouracil e leucovorina sozinhos em pacientes com CCRm. Os estados de saúde desse modelo foram: (1) vivo sem progressão de doença; (2) vivo com progressão de doença e (3) morte. Goldstein et al. (2015) desenvolveram dois modelos de Markov para comparar custos e efetividade de bevacizumabe em terapias de 1ª e 2ª linhas

nos Estados Unidos. Em 1ª linha, comparou-se FOLFOX com e sem bevacizumabe em pacientes recém-diagnosticados com CCRm e na progressão da doença. Ambos os grupos receberam FOLFIRI sem bevacizumabe com progressão até a morte. No modelo de 2ª linha, comparou-se FOLFIRI com e sem bevacizumabe com progressão até a morte em pacientes que tiveram progressão durante o tratamento de 1ª linha com bevacizumabe. Portanto, os estados de saúde foram tratamento de 1ª linha, tratamento de 2ª linha e morte.

No Brasil, o estudo de Carvalho, Sasse, E., Sasse, A. (2012) avaliou custo-efetividade de duas estratégias de tratamento do CCRm sob a perspectiva do SUS antes e após a revisão da tabela APAC. A estratégia pré-revisão incluiu 5-fluorouracil e leucovorina (tratamento de 1ª linha) seguido de irinotecano na 2ª linha. A estratégia atualizada incluiu o regime FOLFOX (tratamento de 1ª linha) seguido de FOLFIRI (tratamento de 2ª linha). Após o tratamento de 2ª linha, os pacientes podiam progredir para o estado de saúde suporte clínico e depois morte, sendo muito semelhante ao nosso estudo.

No presente estudo, para definir as estimativas de custos das estratégias comparadas, os dados foram mensurados por microcusteio para obter informações mais precisas dos custos reais dos pacientes em um hospital público de alta complexidade. Dessa forma, os custos podem sofrer variações, pois foram considerados os valores registrados na base de dados do sistema interno eletrônico do HCFMRP-USP em 2013, provenientes de processos de licitação pública. No entanto, as variações dessas estimativas foram contempladas nas análises de sensibilidade.

Os resultados apresentados mostraram que nos esquemas XELOX e XELOX mais bevacizumabe, o medicamento causa o maior impacto no custo total do

tratamento. Vale destacar a disponibilidade do medicamento capecitabina de uso oral, com eficácia clínica e segurança comprovadas, podendo representar uma alternativa válida no manejo do CCRm. Tal abordagem implicaria em menor número de sessões de quimioterapia endovenosa e maior comodidade para a adaptação do paciente ao tratamento proposto (LOPATRIELLO et al., 2008).

No SUS, é frequente a dificuldade para realizar esquemas de quimioterapia em regime de internação, devido ao número reduzido de leitos hospitalares. Nesse contexto, não há disponibilidade de bombas de infusão para uso domiciliar, as quais possibilitariam a realização do tratamento em regime ambulatorial. Estes fatos contribuem para atrasos na realização do tratamento proposto (UNGARI et al., 2015).

Também podemos observar nas análises de custo, que a categoria de maior impacto para o esquema FOLFIRI (tratamento de 2ª linha) foi o custo da administração (51,6%) e não o custo dos medicamentos (33,3%). A utilização de bombas de infusão domiciliares poderia ser uma alternativa para redução desses valores e melhor adequação ao valor estabelecido na APAC. Tampellini (2010) comparou os custos dos esquemas FOLFIRI e FOLFOX administrados com uma bomba de infusão ambulatorial com a definição de hospital-dia. No mesmo período de tempo e com os mesmos recursos, a bomba permitiu tratar pelo menos cinco vezes mais pacientes que a definição tradicional de infusão hospitalar.

No estudo de Carvalho, Sasse, E., Sasse, A. (2012), os dados de custos associados com medicamentos, exames laboratoriais e radiológicos, honorários médicos e internações foram obtidos de tabelas de preços oficiais regulamentadas pelo Ministério da Saúde para a APAC. Outros procedimentos, tais como o número de visitas, tipos e média de exames laboratoriais e de imagem foram obtidos a partir de pesquisa de opinião de oncologistas de unidades públicas de saúde. O custo estimado

para três meses do protocolo FOLFIRI foi de R$13 925,00, próximo ao encontrado no nosso estudo (R$12 984,00), ressaltando que também consideramos os custos relacionados aos medicamentos utilizados para eventuais eventos adversos ao tratamento.

Em uma análise econômica em pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, Brentani (2009) utilizou a tabela de reembolso do SUS e ressaltou a dificuldade de apuração dos dados de custos e a inexistência de dados relativos a custos indiretos nos prontuários dos pacientes.

Pela tabela APAC, a quimioterapia paliativa de 1ª linha do adenocarcinoma de cólon e reto (doença locorregionalmente avançada, metastática ou recidivada) apresenta valor de ressarcimento mensal de R$2 224,00 (DATASUS, 2014). Atualmente, 80% dos atendimentos aos pacientes com câncer no Brasil são realizados no âmbito do SUS (BRASIL, 2014a). Essa tabela não especifica os medicamentos do tratamento, sendo esses uma decisão da equipe médica, com base nos protocolos locais e nas diretrizes científicas internacionais.

Para coleta dos dados referente à efetividade dos tratamentos, foram utilizados dados internacionais e de diferentes estudos devido à indisponibilidade de publicações brasileiras. Outra limitação é que utilizamos dados de SLP e SG sem considerar qualidade de vida, dada à escassez desses dados relativos ao CCRm no Brasil, o que inviabiliza a comparação dos nossos resultados com estudos que utilizaram o desfecho QALY.

A decisão de incorporar uma nova tecnologia em um sistema de saúde, principalmente quando financiada pelo Estado, depende do valor que a sociedade está disposta a pagar pelo benefício adicional que se alcançará.

Utilizando-se o critério da OMS (BRASIL, 2014b), o PIB *per capita* do Brasil foi de R$27 229,00 em 2014, sendo o limiar máximo de R$81 687,00 para três PIBs *per capita*. Nosso estudo encontrou uma RCEI de R$21 231,43 por MVG. Extrapolando-se para um ano, teríamos uma RCEI de R$254 777,16 por ano de vida ganho e, portanto, não seria considerada custo-efetiva de acordo com a recomendação da OMS.

No estudo de Carvalho, Sasse, E., Sasse, A. (2012), baseando-se no limiar recomendado pela OMS, a incorporação de tratamentos mais modernos como o FOLFOX e o FOLFIRI mostrou um custo de R$78 188,00 por ano de vida ganho quando comparado ao regime 5-fluorouracil mais leucovorina, não sendo, portanto, custo-efetivo. No entanto, os autores sugerem a discussão que, dentro do atual sistema de reembolso brasileiro, a atualização da tabela APAC não permite a incorporação de novos esquemas de forma custo-efetiva.

A RCEI do bevacizumabe poderia ser melhorada com o uso de um biomarcador eficaz para selecionar pacientes com maior probabilidade de se beneficiar do tratamento, o que tem sido demonstrado com outras terapias. Por exemplo, em CCRm, o teste de mutação do gene KRAS indica quais pacientes mais se beneficiariam de terapias, tais como o cetuximabe ou panitumumabe, melhorando a eficiência do custo dessas intervenções (BEHL et al., 2012). Várias tentativas têm sido feitas para encontrar um biomarcador que prevê a resposta para bevacizumabe, entretanto, nenhum foi validado até o momento (LAMBRECHTS et al., 2013).

Os resultados das avaliações econômicas produzidas com modelagem não devem ser usados como fórmulas para resolver todos os problemas da tomada de decisão no setor saúde. Mas, fornecem informações sobre como os recursos atuais podem ser alocados de forma mais eficiente. Análises futuras, com dados nacionais

completos da vida real, incluindo-se estimativas de efetividade, podem oferecer uma perspectiva mais ampla sobre os tratamentos dessa doença.

6 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo para analisar custo-efetividade do protocolo XELOX isoladamente (estratégia 1 - comparação) em relação ao XELOX mais bevacizumabe (estratégia 2 - intervenção) em tratamento de 1ª linha para pacientes com CCRm sob a perspectiva de um hospital público, conduziram às seguintes conclusões:

1. Este é o primeiro estudo brasileiro publicado sobre os custos relacionados ao tratamento oncológico em pacientes com CCRm no sistema público de saúde.

Os custos estimados em três meses para parametrizar o modelo de Markov foram calculados a partir de recursos gastos em cada estado de saúde, sendo:

- estratégia 1: (1) tratamento de 1ª linha – R$8 256,32
    - (2) tratamento de 2ª linha – R$12 984,00
    - (3) suporte clínico – R$5 032,51

- estratégia 2: (1) tratamento de 1ª linha – R$30 805,48
    - (2) tratamento de 2ª linha – R$12 984,00
    - (3) suporte clínico – R$5 032,51

Não foram considerados custos para o estado de saúde morte (4).

2. Foram estimadas probabilidades de transição retiradas de estudos internacionais, e dados de efetividade de SG e SLP de estudos provenientes de RS e de outros considerados relevantes para serem inseridos no modelo.

3. A diferença incremental em MVGs foi de 2,25 para um custo extra de R$47 833,57, o que resultou em uma RCEI de R$21 231,43 por MVG. Extrapolando-se para um ano, teríamos uma RCEI de R$254 777,16 por ano de vida ganho, não sendo considerada custo-efetiva de acordo com a recomendação da OMS.

4. Na análise de sensibilidade, a variável que causou maior impacto foi a efetividade para o estado de saúde suporte clínico na estratégia 1. Quando este parâmetro foi inserido no modelo com o valor mínimo, apresentou uma RCEI de R$7 814,47 e, quando inserido com o valor máximo, a RCEI foi para R$-29 614,12 indicando que a estratégia 2 tornou-se dominada pela Estratégia 1.

5. Esta pesquisa disponibilizou informações no campo da economia da saúde para dar suporte aos profissionais e gestores nas tomadas de decisão.

REFERÊNCIAS

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Facts & Figures 2015**. Atlanta, 2015.

AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. **AJCC Cancer Staging Manual**. 7th edition. New York: Springer Science, 2010.

ANDERSON, R. M.; MAY, R. M. **Infectious diseases in humans**: dynamics and control. Oxford: Oxford University Press; 1991.

ANDRÉ, T.; et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. **N. Engl. J. Med.,** Boston, v. 350, n. 23, p. 2343-51, 2004.

ATKIN, W. S.; et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. **Lancet**, London, v. 375, p. 1624-1633, 2010.

BEHL, A. S.; et al. Cost-effectiveness analysis of screening for KRAS and BRAF mutations in metastatic colorectal cancer. **J. Natl. Cancer Inst.,** Cary, v. 104, n. 23, p. 1785–1795, 2012.

BEUTELS, P.; VAN DOORSLAER, E.; VAN DAMME, P.; HALL, J. Methodological issues and new developments in the economic evaluation of vaccines. **Expert Ver. Vaccines,** v. 2, n. 5, p. 649-60, 2003.

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988**. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Constituicao/Constitui%C3%A7ao.htm Acessado em: 20 mar 2014.

_____. Lei nº. 8666, de 21 de junho de 1993. Institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. 22 jun 1993; 116.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 204/GM, de 29 de janeiro de 2007. Regulamenta o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde, na forma de blocos de financiamento, com o respectivo monitoramento e controle. **Diário Oficial da União**. 31 jan. 2007.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde** / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2010, 48 p.

_____. Lei nº 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**, Brasília, DF, 29 abr 2011.

_____. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativas 2014: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Inca, 2014a.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica.** 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014b.

BRENTANI, A. V. M. **Análise econômica da quimiorradioterapia concomitante em pacientes portadores de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço**. 2009. 125f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

BRIGGS, A.; CLAXTON, K.; SCULPHER, M. **Decision modelling for health economic evaluation**. New York: Oxford University Press, 2007. p. 237.

BRISSON, M.; EDMUNDS, W. J. Economic evaluation of vaccination programs: the impact of herd-ummunity. **Med. Decis. Mak.,** Philadelphia, v. 23, n. 1, p. 76-82, 2003.

BUXTON, M. J.; et al. Modeling in economic evaluation: an unavoidable fact of life. **Health Economics**, v. 6, n. 3, p. 217-227, 1997.

CAO, Y.; TAN, A.; GAO, F.; LIU, L.; LIAO, C.; MO, Z. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. **Int. J. Colorectal Dis.,** Berlin, v. 24, n. 6, p. 677-685, 2009.

CARRIN, G.; MATHAUER, I.; XU, K.; EVANS, D. B. Universal coverage of health services: tailoring its implementation. **Bull. World Health Organ.,** Geneve, v. 86, n. 11, p. 857-863, 2008.

CARVALHO, A. C.; SASSE, E. C.; SASSE, A. D. Estudo de custo-efetividade de FOLFOX seguido de FOLFIRI *versus* 5-FU/LV seguido de irinotecano em pacientes com câncer colorretal metastático no Sistema único de Saúde do Brasil. **J. Bras. Econ. Saúde,** São Paulo, v. 4, n. 2, p. 413-419, 2012.

CASSIDY, J.; SALTZ, L. B.; GIANTONIO, B. J.; KABBINAVAR, F. F.; HURWITZ, H. I.; ROHR, U. P. Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: pooled analysis of four randomized studies. **J. Cancer Res. Clin. Oncol.,** Berlin, v. 136, n. 5, p. 737-743, 2010.

CENTER, M. M.; JEMAL, A.; SMITH, R. A.; WARD, E. Worldwide variations in colorectal cancer. **CA Cancer J. Clin.,** New York, v. 59, n. 6, p. 366-378, 2009.

CHIEFFI, A. L.; BARATA, R. B. Judicialização da política pública de assistência farmacêutica e equidade. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 8, p. 1839-1849, 2009.

_____. DATASUS. SIGTAP - **Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos. Medicamentos e OPM do SUS**. Disponível em: http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp. Acesso em: 12 out 2014.

DEVITA, V. T.; LAWRENCE, T. S.; ROSENBERG, S. A. **Cancer: Principles & Practice of Oncology**. 10th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014.

DRUMMOND, M. F.; SCULPHER, M. J.; TORRANCE, G. W.; O'BRIEN, B. J.; STODDART, G. L. **Methods for the economic evaluation of health care programmes**. New York: Oxford University Press; 2005.

EISENBERG, J. M. Clinical economics: a guide to economic analysis of clinical practices. **JAMA**, Chicago, v. 262, n. 20, p. 2879-86, 1989.

FOLLADOR, W.; SECOLI, S. R. A farmacoeconomia na visão dos profissionais da saúde. In: NITA, M. E . et al. **Avaliação de tecnologias em saúde**. Porto Alegre: Artmed, 2010. p. 248-68.

FUCHS, C. S.; GIOVANNUCCI, E. L.; COLDITZ, G. A.; HUNTER, D. J.; SPEIZER, F. E.; WILLETT, W. C. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. **N. Engl. J. Med.,** Boston, v. 331, n. 25, p. 1669-1674, 1994.

GARATTINI, S.; BERTELE, V. Efficacy, safety and cost of new anticancer drugs. **BMJ,** London, v. 325, n. 7358, p. 269-71, 2002.

GOLDSTEIN, D. A.; CHEN, Q.; AYER, T.; HOWARD, D. H.; LIPSCOMB, J.; EL-RAYES, B. F.; FLOWERS, C. R. First- and second-line bevacizumab in addition to chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a United States-based cost-effectiveness analysis. **J. Clin. Oncol.,** New York, v. 33, n. 10, p. 1112-1118, 2015.

GOOSSENS, M. E. J. B.; RUTTEN VAN MOLKEN, M. P. M. H.; VLAEYEN, J. W. S.; VAN DER LINDEN, S. M. J. P. The cost diary: a method to measure direct and indirect costs in cost-effectiveness research. **J. Clin. Epidemiol.,** Oxford, v. 53, n. 7, p. 688-95, 2000.

GRAVES, N.; WALKER, D.; RAINE, R.; HUTCHINGS, A.; ROBERTS, J. A. Cost data for individual patients included in clinical studies: no amount of statistical analysis can compensate for inadequate costing methods. **Health Economics**, v. 11, n. 8, p. 735-9, 2002.

HALLIDAY, R. G.; DARBA, J. Cost data assessment in multinational economic evaluations: some theory and review of published studies. **Appl. Health Econ. Health Policy,** Auckland, v. 2, n. 3, p. 149-55, 2003.

HURWITZ, H.; et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. **N. Engl. J. Med.,** Boston, v. 350, n. 23, p. 2335-42, 2004.

HURWITZ, H.; et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. **Oncologist,** Dayton, v. 18, n. 9, p. 1004-1012, 2013.

JADAD, A. R.; et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary. **Control. Clin. Trials**, New York, v. 17, n. 1, p. 1-12, 1996.

JEMAL, A.; BRAY, F.; CENTER, M. M.; FERLAY, J.; WARD, E.; FORMAN, D. Global cancer statistics. **CA Cancer J. Clin.,** New York, v. 61, n. 2, p. 69-90, 2011.

KUNTZ, K. M.; WEINSTEIN, M. C. Modelling in economic evaluation. In: DRUMMOND; M. F.; McGUIRE, A. editors. **Economic evaluation in health care:** merging theory with practice. Oxford University Press, 2001. p. 141-71.

LAMBRECHTS, D.; LENZ, H. J.; de HAAS, S.; CARMELIET, P.; SCHERER, S. J. Markers of response for the antiangiogenic agent bevacizumab. **J. Clin. Oncol.,** New York, v. 31, n. 9, p. 1219-1230, 2013.

LARSON, L. Cost determination and analysis. In: Bootman, J. L.; Townsend, R. J.; McGhan, W. F. **Principles of Pharmacoeconomics**. Cincinnati: Harvey Whitney Books Co, 2005.

LOPATRIELLO, S.; et al. The CAP-CR study: direct medical costs in Italian metastatic colorectal cancer patients on first-line infusional 5-fluorouracil or oral capecitabine. **Eur. J. Cancer,** Oxford, v. 44, n. 17, p. 2615-2622, 2008.

MACEDO, L. T.; COSTA LIMA, A. B.; SASSE, A. D. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. **BMC Cancer,** London, v. 12, n. 89, p. 1-8, 2012.

MACHADO, K.; KATZ, A.; BUYSE, M.; SAAD, E. Sobrevida global e outros desfechos clínicos em câncer de mama: situação atual e controvérsias. **Rev. Assoc. Med. Bras.,** São Paulo, v. 56, n. 5, p. 514-516, 2010.

MEYERHARDT, J. A.; MAYER, R. J. Systemic therapy for colorectal cancer. **N. Engl. J. Med.,** Boston, v. 352, n. 5, p. 476-487, 2005.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **International Cancer Screening Network: Inventory of Colorectal Cancer Screening Activities in ICSN Countries**. 2008.

Disponível em: http://appliedresearch.cancer.gov/icsn/colorectal/screening.html Acesso em: 27 fev 2015.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). Measuring effectiveness and cost-effectiveness: the QALY. 2010. Disponível em: https://www.nice.org.uk/proxy/?sourceurl=http://www.nice.org.uk/newsroom/features/measuringeffectivenessandcosteffectivenessthegaly.jsp. Acesso em: 17 jan 2015.

NITA, M. E.; SECOLI, S. R.; NOBRE, M.; ONO-NITA, S. K. Métodos de pesquisa em Avaliação de tecnologia em saúde. **Arq. Gastroenterol.,** São Paulo, v. 46, n. 4, p. 252-5, 2009.

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

RASCATI, K. **Introdução à farmacoeconomia**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2010.

ROBERTS, M. S.; SONNENBERG, F. A. Decision modeling techniques. In: CHAPMAN, G. B.; SONNEMBERG, F. A. editors. **Decision making in Health Care. Theory, Psychology and Applications**. New York: Cambridge University Press, 2003. p. 20-64.

ROBINSON, R. Cost-effectiveness analysis. **BMJ,** London, v. 307, n. 6907, p. 793-95, 1993.

SAAD, E. D.; HOFF, P. M. Chemotherapy of metastatic colorectal cancer. **Curr. Treat. Options Gastroenterol.,** Philadelphia, v. 8, n. 3, p. 239-247, 2005.

SALTZ, L. B.; et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. **J. Clin. Oncol.,** New York, v. 26, n. 12, p. 2013-2019, 2008.

SECOLI, S. R. **Farmacoeconomia da terapia analgésica utilizada na dor pós-operatória**. 2002. 112f. Tese (Doutorado) - Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.

SHEA, B. J.; et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **BMC Med. Res. Methodol.,** London, v. 7, n. 10, 1-7, 2007.

SOBIN, L.H.; GOSPODAROWICZ, M. K.; WITTEKIND, C. **TNM Classification of Malignant Tumours**. 7th Edition. Wiley-Blackwell, 2010.

SONNENBERG, F. A.; BECK, J. R. Markov models in medical decision making: a practical guide. **Med. Decis. Mak.,** v. 13, n. 4, p. 322-338, 1993.

STILLWELL, A. P.; BUETTNER, P. G.; SIU, S. K.; STITZ, R. W.; STEVENSON, A. R.; HO, Y. H. Predictors of postoperative mortality, morbidity and long-term survival after palliative resection in patients with colorectal cancer. **Dis. Colon Rectum,** Philadelphia, v. 54, n. 5, p. 535-544, 2011.

TAMPELLINI, M. Pharmacoeconomic aspects of FOLFIRI or FOLFOX regimens administered with a fully ambulatory pump compared to the day hospital setting. **Tumori,** Milano, v. 96, n. 3, p. 438-442, 2010.

TAPPENDEN, P.; JONES, R.; PAISLEY, S.; CARROLL, C. The cost-effectiveness of bevacizumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in England and Wales. **Eur. J. Cancer,** Oxford, v. 43, v. 17, p. 2487-2494, 2007.

THORNTON, J. G.; LILFORD, R. J.; JOHNSON, N. Decision analysis in medicine. **BMJ,** London, v. 304, n. 6834, p. 1099-1103, 1992.

TONON, L.M.; SECOLI, S.R.; CAPONERO, R. Câncer colorretal: uma revisão da abordagem terapêutica com bevacizumabe. **Rev. Bras. Cancerologia,** Rio de Janeiro, v. 53, n. 2, p. 173-82, 2007.

TOURNIGAND, C.; et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR Study. **J. Clin. Oncol.,** New York, v. 22, n. 2, p. 229-37, 2004.

TREEAGE: **TreeAge Pro 2013**. Williamstown: TreeAge; 2013.

UNGARI, A. Q.; et al. Cost evaluation of metastatic colorectal cancer treatment in the Brazilian Public Healthcare System. **J Integr Oncol.,** v. 4, n. 2, p. 1-5, 2015.

VALENTIM, J.; PRADO Jr., J. M. Social Discount Rates. **Social Science Research Network** (SSRN), Rochester, 26 mar., 2008.

VAN CUTSEM, E.; et al. Open-label phase III trial of panitimumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. **J. Clin. Oncol.,** New York, v. 25, n. 13, 1658-64, 2007.

WAGNER, A. D.; ARNOLD, D.; GROTHEY, A. A.; HAERTING, J.; UNVERZAGT, S. Antiangiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. **Cochrane Database Syst. Rev.,** Oxford, v. 8, n. 3, DOI: 10.1002/14651858. CD005392.pub3, 2009.

WALLEY, T.; HAYCOX, A. Pharmacoeconomics: basic concepts and terminology. **Br. J. Clin. Pharmacol.,** London, v. 43, n. 4, p. 343-348, 1997.

WEINSTEIN, M. C.; SIEGEL, J. E.; GOLD, M. R.; KAMLET, M. S.; RUSSELL, L. B. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. **JAMA**, Chicago, v. 276, n. 15, p. 1253-8, 1996.

WEINSTEIN, M. C.; et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies. **Value Health,** Malden, v. 6, n. 1, p. 9-17, 2003.

WELCH, S.; SPITHOFF, K.; RUMBLE, R. B.; MAROUN, J. GASTROINTESTINAL CANCER DISEASE SITE GROUP. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. **Ann. Oncol.,** Dordrecht, v. 21, n. 6, p. 1152-1162, 2010.

WINAWER, S. J. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. Colorectal cancer screening. **Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.,** v. 21, n. 6, p. 1031-1048, 2007.

WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANIZATION / INTERNATIONAL DIGESTIVE CANCER. **Alliance Practice Guidelines**: Triagem do câncer colorretal, 2007.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Facts & Figures 2015**. Atlanta, 2015.

APÊNDICE A

Custos estimados para três meses do preparo pela Farmácia de Quimioterapia, em reais (R$).

Protocolo XELOX				
CÓDIGO	**MATERIAIS**	**UNIDADE**	**$ UNITÁRIO**	**$ TOTAL**
03027363	AGULHA 40X16MM	4	0,09	0,36
30021145	EQUIPO MACROGOTAS FOTOSENSÍVEL	4	10,12	40,48
07033114	LUVA CIRURGICA ESTÉRIL	4	1,88	7,52
03077019	SERINGA DESCARTAVEL 20ML	4	0,34	1,36
Valor manipulação da bolsa		4	7,88	31,52
Total				R$81,24

Fonte: Elaboração própria

Protocolo XELOX + bevacizumabe				
CÓDIGO	**MATERIAIS**	**UNIDADE**	**$ UNITÁRIO**	**$ TOTAL**
03027363	AGULHA 40X16MM	8	0,09	0,72
30021145	EQUIPO MACROGOTAS FOTOSENSÍVEL	4	10,12	40,48
07024502	EQUIPO PARA INFUSÃO UNIVERSAL	4	1,4	5,6
07033114	LUVA CIRURGICA ESTÉRIL	4	1,88	7,52
03077019	SERINGA DESCARTAVEL 20ML	8	0,34	2,72
Valor manipulação da bolsa		8	7,88	63,04
Total				R$120,08

Fonte: Elaboração própria

Protocolo FOLFIRI				
CÓDIGO	**MATERIAIS**	**UNIDADE**	**$ UNITÁRIO**	**$ TOTAL**
03027363	AGULHA 40X16MM	18	0,09	1,62
30020499	EQUIPO PARA INFUSÃO	18	3,28	59,04
07033114	LUVA CIRURGICA ESTÉRIL	6	1,88	11,28
03077019	SERINGA DESCARTAVEL 20ML	24	0,34	8,16
07120801	TAMPA PLASTICA	6	0,16	0,96
Valor manipulação da bolsa		24	7,88	189,12
Total				R$270,18

Fonte: Elaboração própria

APÊNDICE B

Custos estimados para três meses da administração pela equipe de Enfermagem, em reais (R$)

Protocolo XELOX				
CÓDIGO HCRP	**MATERIAIS**	**UNIDADE**	**$ UNITÁRIO**	**$ TOTAL**
03040161	AGULHA 25 X 12 CM	8	0,09	0,72
05136258	CATETER INTIMA	4	19,1	76,4
05139557	CATETER INTRAVENOSO ABOCATH	4	1,16	4,64
07078791	COBERTURA ESTERIL PARA PUNÇÃO	4	13,14	52,56
07023716	EQUIPO MACROGOTAS	4	2	8
04074506	GAZE HIDRÓFILA NÃO ESTERIL	4	0,36	1,44
07075029	INTERMEDIARIO DUPLA VIA	4	2,4	9,6
07033709	LUVA PROCEDIMENTO NÃO ESTERIL	4	0,12	0,48
03077019	SERINGA DESCARTAVEL 20ML	4	0,34	1,36
03077305	SERINGA DESCARTAVEL 5ML	4	0,14	0,56
70100104	SOLUÇÃO FISIOLOGICA 10ML	4	0,08	0,32
77100207	SOLUÇÃO FISIOLOGICA 20ML	4	0,18	0,72
Valor do paciente/dia na Central de Quimioterapia		4	106	424
Total				R$580,80

Fonte: Elaboração própria

Protocolo XELOX + bevacizumabe				
CÓDIGO HCRP	**MATERIAIS**	**UNIDADE**	**$ UNITÁRIO**	**$ TOTAL**
03040161	AGULHA 25 X 12 CM	12	0,09	1,08
05136258	CATETER INTIMA	4	19,1	76,4
05139557	CATETER INTRAVENOSO ABOCATH	4	1,16	4,64
07078791	COBERTURA ESTERIL PARA PUNÇÃO	4	13,14	52,56
07023716	EQUIPO MACROGOTAS	4	2	8
04074506	GAZE HIDRÓFILA NÃO ESTERIL	4	0,36	1,44
07075029	INTERMEDIARIO DUPLA VIA	4	2,39	9,56
07033709	LUVA PROCEDIMENTO NÃO ESTERIL	4	0,12	0,48
03077019	SERINGA DESCARTAVEL 20ML	8	0,34	2,72
03077305	SERINGA DESCARTAVEL 5ML	4	0,14	0,56
70100104	SOLUÇÃO FISIOLOGICA 10ML	4	0,08	0,32
77100207	SOLUÇÃO FISIOLOGICA 20ML	4	0,18	0,72
Valor do paciente/dia na Central de Quimioterapia		8	106	848
Total				R$1 006,40

Fonte: Elaboração própria

Protocolo FOLFIRI				
CÓDIGO HCRP	**MATERIAIS**	**UNIDADE**	**$ UNITÁRIO**	**$ TOTAL**
03040161	AGULHA 25 X 12 CM	6	0,09	0,54
07078791	COBERTURA ESTERIL PARA PUNÇÃO	6	13,14	78,84
07024502	EQUIPO	6	1,4	8,4
04074506	GAZE HIDRÓFILA NÃO ESTERIL	6	0,36	2,16
07075029	INTERMEDIARIO DUPLA VIA	6	2,39	14,34
07033114	LUVA CIRURGICA ESTÉRIL	6	1,88	11,28
03056508	MICROFUSOR AGULHA RUBBER	6	9,6	57,6
03092021	SERINGA DESCARTAVEL 10ML	6	0,12	0,72
70100104	SOLUÇÃO FISIOLOGICA 10ML	6	0,08	0,48
Cateter totalmente implantado		1	230	230
Valor do paciente/dia na Central de Quimioterapia		12	524,7	6296,4
Total				R$6 700,74

Fonte: Elaboração própria

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FMRP-USP
RIBEIRÃO PRETO

Ribeirão Preto, 17 de abril de 2013

Ofício nº 1371/2013
CEP/MGV

PROCESSO HCRP nº 956/2013

Prezadas Pesquisadoras,

O trabalho intitulado **"ANÁLISE ECONÔMICA DA INTRODUÇÃO DAS TERAPIAS-ALVO BEVACIZUMABE E CETUXIMABE NO TRATAMENTO DO CÂNCER CÓLON-RETAL METASTÁTICO SOB A PERSPECTIVA DO SUS",** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 364ª Reunião Ordinária realizada em 15/04/2013, e enquadrado na categoria: **APROVADO,** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Versão 2 de 01/04/2013.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa. De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Atenciosamente.

Marcia Villanova

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimas Senhoras
ANDREA QUEIROZ UNGARI
PROFª DRª FERNANDA MARIS PERIA (Orientadora)
Depto. de Clínica Médica

Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002186 e Registro PB/CONEP nº 5440
(016) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br