

Análise de Custo-Utilidade do Tratamento Adjuvante de Câncer de Cólon Estádio III (Dukes C)

Análisis Coste-Utilidad del Tratamiento Adyuvante del Cáncer de Colon en Estadio III (Dukes C)

Cost-Utility Analysis in Adjuvant Treatment of Colon Cancer Staging III (Dukes C)

Bruno Salgado Riveros¹; Astrid Wiens²; Cassiano Januário Correr³

Resumo

Introdução: O aumento do repasse financeiro ao tratamento adjuvante de câncer de cólon estágio III nos hospitais integrantes do Sistema Único de Saúde permite a utilização de quimioterápicos anteriormente não empregados. Entretanto, não há estudos farmacoeconômicos que norteiem gestores quanto à escolha da terapia. **Objetivo:** Avaliar a relação custo-utilidade das terapias adjuvantes Fluorouracil/Leucovorin (5FU/LV, *Mayo Clinic Regimen*) versus Capecitabina e 5FU/LV versus Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatina (FLOX) para câncer de cólon em estágio III na perspectiva de um hospital público no Brasil. **Método:** Dados de eficácia foram extraídos da literatura e custos a partir do Sistema de Informação Hospitalar da referida instituição. Utilizou-se uma modelagem de Markov com dez ciclos de seis meses com quatro estados de saúde: terapia com antineoplásico, livre de doença, recidiva e morte. A taxa de desconto aplicada foi de 5%. Os custos foram expressos em Real (R\$) e o desfecho em meses de vida ajustados pela qualidade (QALM). Realizou-se análise de sensibilidade univariada. **Resultados:** Capecitabina e FLOX proporcionam 0,33 e 1,75 QALM a mais que 5FU/LV, respectivamente. A comparação Capecitabina e 5FU/LV mostrou relação custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$13.585,64/QALM, enquanto a comparação FLOX e 5FU/LV RCEI de R\$1.007,92/QALM. A análise de sensibilidade sugere resultados robustos. **Conclusão:** O custo de aquisição da Capecitabina inviabiliza o uso em pacientes com câncer de cólon estágio III na perspectiva avaliada. O custo incremental de FLOX está compreendido pelo repasse financeiro do SUS, favorecendo sua incorporação como terapia adjuvante de câncer de cólon estágio III pelo hospital aos indivíduos elegíveis para esse protocolo.

Palavras-chave: Neoplasias do Cólon; Quimioterapia Adjuvante; Alocação de Custos; Análise Custo-Benefício

¹ Farmacêutico. Especialista em Farmácia Hospitalar. Oncologia/Hematologia pelo Programa de Residência Multiprofissional do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR). Curitiba (PR), Brasil. E-mail: brunosalgado87@hotmail.com.

² Farmacêutica. Doutora em Ciências Farmacêuticas pela UFPR. Curitiba (PR), Brasil. E-mail: astridwiens@hotmail.com.

³ Farmacêutico. Doutor em Medicina Interna pela UFPR. Curitiba (PR), Brasil. E-mail: cassiano.correr@gmail.com.

Endereço para correspondência: Cassiano Januário Correr. Av. Prof. Lothário Meissner, 632. Curitiba (PR), Brasil. CEP: 80210-170. E-mail: cassiano.correr@gmail.com.

INTRODUÇÃO

Estudos farmacoeconômicos compreendem a identificação, análise, quantificação e comparação dos custos de uma opção terapêutica pelos seus desfechos econômicos, clínicos e humanísticos, na perspectiva do sistema de saúde, sociedade, paciente e outros¹. Sua importância na atualidade advém do reconhecimento desses estudos como um potente instrumento nos processos de decisão sobre a incorporação de tecnologias e a alocação de recursos em saúde, uma vez que permitem identificar e mapear problemas e oportunidades relacionados a novas tecnologias, como os medicamentos, aumentando assim a eficiência dos serviços e a qualidade do cuidado em saúde prestado¹.

Utiliza-se o termo câncer colorretal para se referir às neoplasias malignas de cólon e reto de origem epitelial. Elas representam o terceiro tumor mais incidente no mundo e acometem mais de 1,1 milhões de indivíduos anualmente², sendo que, destes, 36% são diagnosticados com a doença no estágio III (Dukes C)². Em 2012, no Brasil, a estimativa de casos novos será de 14.180 entre os homens e de 15.960 entre as mulheres³. No Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) (Curitiba, Brasil), no ano de 2004, 78 indivíduos foram diagnosticados com câncer colorretal, sendo que, destes, 72% corresponderam a câncer de cólon⁴.

O tratamento do câncer de cólon em estágio III baseia-se em ressecção cirúrgica seguida de terapia adjuvante com duração média de seis meses⁵. Atualmente há diversas opções terapêuticas aceitáveis, a qual deverá ser definida considerando o *Performance Status* do paciente e a toxicidade do tratamento⁶. De maneira geral, as melhores taxas de sobrevida global e livre de doença são obtidas em tratamentos envolvendo Fluoropirimidina associada à Oxaliplatina⁶. Previamente à publicação da Portaria SAS/MS nº 420/2010⁷, que aumenta o repasse financeiro pelo procedimento 03.04.05.002-4 (quimioterapia adjuvante de adenocarcinoma de cólon em estágio II alto risco ou em estágio III) aos hospitais públicos e não públicos integrantes do Sistema Único de Saúde (SUS), o ressarcimento público compreendia somente os custos da terapia envolvendo Fluorouracil associado ao Leucovorin. Posteriormente, outros esquemas passaram a ser utilizados no tratamento adjuvante de câncer de cólon em estágio III. No entanto, não há estudos na perspectiva de hospitais que empregam essas terapias que possibilitem maior visibilidade ao gestor quanto aos custos envolvidos para cada opção terapêutica comparada às suas respectivas taxas de resposta.

Dessa forma, o presente estudo avaliou a relação custo-utilidade das terapias adjuvantes Fluorouracil/Leucovorin (5FU/LV) *versus* Capecitabina e 5FU/LV *versus* Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatina (FLOX) em

casos de câncer de cólon em estágio III na perspectiva de um hospital público universitário no Brasil.

MÉTODO

Ainda que a Capecitabina seja padronizada no referido hospital, o uso desse medicamento no tratamento do câncer de cólon só está permitido no estágio IV. No entanto, a Capecitabina (2.500 mg/m², D1-D14, a cada 3 semanas, por 8 ciclos) foi incorporada ao presente estudo por se tratar de uma alternativa terapêutica oral ao uso de 5-Fluorouracil/Leucovorin (5FU/LV, *Mayo Clinic Regimen*, Fluorouracil 450 mg/m², Leucovorin 20 mg/m², D1-D5, a cada 28 dias, por 6 ciclos), haja vista o grande número de pacientes atendidos em nível ambulatorial e que passariam a tratar a doença em seus domicílios. O esquema Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatina (FLOX, Oxaliplatina 85 mg/m², nas semanas 1, 3 e 5, a cada 8 semanas, Fluorouracil 500 mg/m² e Leucovorin 500 mg/m², semanalmente, por 6 semanas, a cada 8 semanas, por 3 ciclos) é uma opção plausível por se tratar de uma alternativa de maior eficácia^{5,6} e por não necessitar de colocação de cateter, procedimento esse limitado na realidade do Hospital.

A análise farmacoeconômica foi realizada pela Modelagem de Markov (modelo de estados transicionais), um modelo analítico de decisão⁸. Para tal, utilizou-se o programa Tree Age Pro® 2009. Consideraram-se quatro estados de saúde (ou estados de Markov) no presente estudo: tratamento com antineoplásico (Tx), livre de doença (LD), recidiva (REC) e morte (M). No modelo, todos os indivíduos iniciaram em Tx, transitando para os demais estados de saúde após o primeiro ciclo. Aos pacientes em LD, houve a possibilidade de se manter em LD, transitar para REC ou M. Já para os indivíduos em REC, esses poderiam permanecer em REC ou transitar para M. M foi considerado o estado de absorção no modelo proposto (Figura 1).

As probabilidades de transição entre os estados de saúde foram extraídas das estimativas do método de Kaplan-Meier dos ensaios clínicos X-ACT (n=1.987)^{9,10} para as opções Capecitabina e 5FU/LV, MOSAIC (n=2.246)^{11,12} e NSABP-C07 (n=2.407)¹³ para FLOX e 5FU/LV. As probabilidades de transição de Tx para LD e LD para LD foram definidas como a sobrevida livre de doença, enquanto Tx para M e LD para M foram definidas pela expressão 100 – sobrevida global. As transições de Tx para REC e LD para REC corresponderam ao valor necessário para que a soma das probabilidades atingissem 1,00. A probabilidade de transição de REC para M foi extraída da literatura e extrapolada para todas as opções terapêuticas, seguindo os achados do método de Kaplan-Meier de O'Connell¹⁴. A extensão de cada ciclo de Markov foi de seis meses, e o número de ciclos foi definido

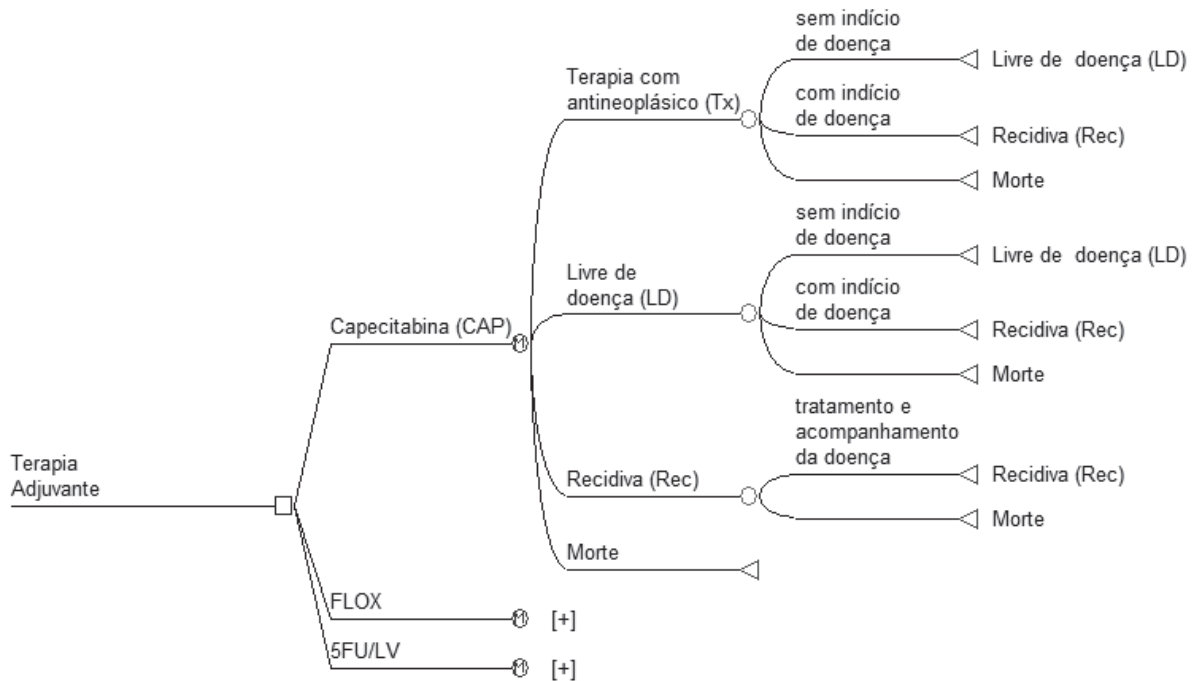


Figura 1. Modelo de Markov. Da esquerda para a direita, encontra-se inicialmente o nó de decisão, em que uma das três alternativas terapêuticas deve ser escolhida. Seguindo, há o nó que permite a transição entre os estados de saúde (Tx, LD, Rec e morte). Logo após, encontram-se os nós de possibilidade que indicam as possíveis transições para outros estados de saúde. O estado de saúde 'morte' foi considerado um estado de absorção. A mesma estrutura da árvore de decisão se repete para os ramos FLOX e 5FU/LV

como dez, de modo a considerar um horizonte de cinco anos após o tratamento adjuvante.

A taxa de desconto foi definida como 5% ao ano, conforme recomendado pelo Ministério da Saúde¹ e aplicada a todas as variáveis de custo e desfecho clínico.

A análise de sensibilidade foi realizada com o intento de reduzir as incertezas relacionadas ao modelo e às variáveis utilizadas, avaliando, portanto, a robustez dos resultados encontrados. As seguintes análises univariadas foram desenvolvidas: mudança na taxa de desconto para 0% e 10%, alteração dos custos de aquisição das opções terapêuticas, variação na superfície corporal considerada e nos valores de *utility*.

A eficácia foi mensurada pelos meses de vida ajustados pela qualidade (QALM) (*Quality-Adjusted Life-Months*). Para tal, extraíram-se da literatura valores de *utility*^{15,16}, uma ferramenta de mensuração da qualidade de vida, sendo que o escore varia de 1,0 (melhor bem-estar possível) a 0 (morte), obtidos por meio do questionário EQ-5D, para cada estado de saúde e opção terapêutica. Considerou-se *utility* de 0,8 para as três terapias em Tx. Em LD, 0,86 para CAP e 5FU/LV, e variação de 0,83 a 0,86 para FLOX, conforme o ciclo de Markov em questão. No estado de saúde REC, 0,59 para CAP e 5FU/LV, e variação de 0,57 a 0,59 para FLOX. No estado de saúde M, o *utility* considerado foi 0. A sobrevida global de cada tratamento foi obtida por meio dos estudos X – ACT^{9,10},

MOSAIC^{11,12} e NSABP-C07¹³. O valor final de QALM foi calculado pela modelagem proposta, multiplicando o valor de *utility* pela sobrevida.

Os custos diretos inerentes a cada tratamento foram definidos seguindo a perspectiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), sendo coletados os custos de aquisição e manipulação de medicamentos, cuidados de enfermagem, consultas médicas, controle de reações adversas a medicamentos (RAM) e exames laboratoriais e não laboratoriais. Os custos de aquisição de medicamentos, materiais médico-hospitalares e de exames foram obtidos no Sistema de Informação Hospitalar (SIH) da Instituição, o qual registra a média e o último valor de compra. O tempo despendido para cada estratégia pelas equipes Médica, da Farmácia e de Enfermagem foi valorado baseado nos relatórios de custos de pessoal e de material emitidos pela Assessoria de Planejamento (ASPLAN) do HC-UFPR e na jornada de trabalho de cada profissional. O custo de controle de RAM foi mensurado considerando sua probabilidade de ocorrência⁹⁻¹³ e o tratamento mais comumente utilizado no Hospital relatado por *experts* em Oncologia. Como a opção terapêutica Capecitabina, no tratamento do câncer de cólon, somente é utilizada por pacientes com a doença no estágio IV no referido hospital, as variáveis cuidados de enfermagem, consultas médicas e exames laboratoriais foram extrapoladas desses indivíduos.

RESULTADOS

Os custos relacionados ao estado de saúde Tx tiveram grande impacto na valoração das estratégias CAP, 5FU/LV e FLOX, correspondendo a 85,8%, 82,4% e 87,5%, respectivamente, do custo total. O custo de aquisição (um componente dos custos de Tx) da Capecitabina representa 80,1% do custo total com essa terapia (R\$ 17.379,04), porcentagem essa muito mais elevada que para as outras opções terapêuticas estudadas, 5FU/LV (3,32% de um total de R\$ 12.895,78) e FLOX (13,6% de um total de R\$ 14.659,64), considerando superfície corporal média de 1,7 m² (Tabela 1).

A comparação direta entre Capecitabina e 5FU/LV revelou uma relação de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 13.585,64/QALM. O benefício clínico favoreceu a Capecitabina em 0,33 QALM em um horizonte de cinco anos. Já a comparação direta entre FLOX e 5FU/LV mostrou uma RCEI de R\$ 1.006,13/QALM e um benefício clínico favorecendo FLOX de 1,75 QALM em cinco anos. Indiretamente, realizou-se uma análise comparando as terapias Capecitabina e FLOX, que identificou dominância do esquema FLOX, ou seja, esse esquema possui melhor desfecho clínico associado a um custo menor (Tabela 2).

Em paralelo, foi desenvolvida uma modelagem de Markov que expressasse o desfecho clínico em meses de vida ganhos (MVG), a qual revelou um incremento de 7,22 meses aos indivíduos tratados com FLOX quando comparados ao 5FU/LV. O custo de mês adicional de vida foi de R\$ 244,27 para a mesma comparação. A Capecitabina apresentou RCEI comparada ao 5FU/LV de R\$3.767,45/MVG e um benefício clínico de 1,19 MVG (Tabela 2).

Na análise de sensibilidade, foi alterada a taxa de desconto para 0% e 10%, como recomenda o Ministério da Saúde¹. Como resultado, a RCEI de FLOX *versus* 5FU/LV oscilou de R\$ 669,46/QALM a R\$ 1.455,86/QALM. A estratégia com Capecitabina permaneceu dominada por FLOX nos dois cenários e a RCEI comparada ao 5FU/LV variou de R\$ 10.810,43/QALM a R\$ 16.450,00/QALM. A alteração na superfície corporal (utilizada para calcular a dose de cada medicamento) variou para 1,4 m² e 2,0 m², modificando de maneira drástica somente a RCEI entre Capecitabina e 5FU/LV (R\$ 1.859,79/QALM e R\$ 20.804,33/QALM, respectivamente) (Figura 2). Alterando os valores de *utility* do estado de saúde Tx em

Tabela 2. Análise de custo-utilidade das opções terapêuticas

	5FU/LV	FLOX	CAP
Custo (R\$)	12.895,78	14.659,64	17.379,04
Custo _{incr} (R\$)	---	1.763,86	4.483,26
QALM	34,31	36,06	34,64
MVG	36,96	44,18	38,15
QALM _{incr}	---	1,75	0,33
MVG _{incr}	---	7,22	1,19
R\$/QALM	375,94	406,55	501,7
R\$/MVG	348,94	331,83	455,5
RCEI	---	1.007,92	13.585,64
RCEI _{MVG}	---	244,27	3.767,45

Custo_{incr}=custo incremental

QALM=meses de vida ajustados pela qualidade

QALM_{incr}=meses de vida ajustados pela qualidade incremental

MVG=meses de vida ganhos

MVG_{incr}=meses de vida ganho incremental

RCEI=relação custo-efetividade incremental (Desfecho – QALM)

RCEI_{MVG}=relação custo-efetividade incremental (Desfecho – MVG)

Tabela 1. Composição dos custos relacionados ao estado de saúde terapia com antineoplásico (Tx)

	Capecitabina	5FU/LV	FLOX
Aquisição dos medicamentos (SC = 1,7 m ²)	R\$ 13.927,76	R\$ 428,81	R\$ 1.999,79
Manipulação/Dispensação dos medicamentos	R\$ 55,17	R\$ 2.176,33	R\$ 1.889,07
Administração dos medicamentos	R\$ 0,00	R\$ 204,48	R\$ 282,28
Cuidados de enfermagem	R\$ 645,44	R\$ 7.626,11	R\$ 8.508,87
Consultas médicas	R\$ 137,99	R\$ 103,49	R\$ 51,75
Exames laboratoriais	R\$ 89,92	R\$ 67,44	R\$ 33,72
Manejo de reações adversas	R\$ 57,20	R\$ 57,19	R\$ 59,95
Total para Tx	R\$ 14.913,48	R\$ 10.663,85	R\$ 12.825,43
Custo total do tratamento	R\$ 17.379,04	R\$ 12.895,78	R\$ 14.659,64

*Tx=estado de saúde 'terapia com antineoplásico'

5FU/LV=Fluorouracil/Leucovorin

FLOX=Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatina

SC=superfície corporal

+ 20% de todas as estratégias separadamente¹⁷, não houve alteração da interpretação dos resultados previamente encontrados (Figura 2).

Quando o custo de aquisição de Capecitabina é reduzido em 31,3% (R\$9.565,56), a relação custo-utilidade se iguala à opção 5FU/LV. A redução da mesma variável em 32,4% (R\$ 9.416,87) torna a estratégia com Capecitabina dominante sobre 5FU/LV, enquanto um decréscimo de 23,6% (R\$ 10.635,57) promove a anulação da dominância por FLOX. No que tange à aquisição de 5FU/LV, um aumento de mais de 200% seria necessário para igualar a relação custo-utilidade ao FLOX e aumento acima de 250% para atingir um cenário em que 5FU/LV fosse dominado por FLOX.

Considerando somente o custo de aquisição de FLOX, seria necessário um aumento de 136% para que essa estratégia deixasse de ser dominante sobre Capecitabina. Para que FLOX se torne dominante sobre todas as terapias, uma redução de 88,8% no custo da aquisição dessa estratégia é necessária.

Foi realizada uma análise considerando os custos que oneram imediatamente os recursos do Hospital, excluindo, dessa forma, os custos das equipes de Farmácia, Médica e de Enfermagem e incluindo apenas aquisição, manipulação e administração de medicamentos, exames laboratoriais e não laboratoriais e controle de reações adversas. Nesse cenário, a estratégia com Capecitabina permanece dominada por FLOX e, quando comparada

à 5FU/LV, apresenta RCEI de R\$ 40.354,42/QALM. O RCEI entre FLOX e 5FU/LV passa a R\$ 564,00/QALM.

A Capecitabina foi a estratégia que menos demandou tempo das equipes Médicas, de Farmácia e de Enfermagem, totalizando 548 minutos seguida por FLOX com 4.238 minutos e 5FU/LV, com 4.298 minutos.

DISCUSSÃO

Após a publicação da Portaria SAS/MS nº 420, de 25 de agosto de 2010⁷, o repasse financeiro referente à “quimioterapia adjuvante de adenocarcinoma de cólon em estágio II alto risco ou em estágio III” passou de R\$ 427,50 para R\$ 2.224,00. Dessa forma, o Hospital passou a adotar o esquema composto por Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatina (FLOX) como padrão aos pacientes elegíveis a receber esse tratamento no lugar de Fluorouracil/Leucovorin (5FU/LV). Os resultados do presente estudo corroboram a escolha adotada pelo Hospital. A Relação de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) entre FLOX e 5FU/LV foi de R\$ 1.007,92/QALM, incremento esse menor que o aumento do repasse financeiro (R\$ 1.796,50). Em outras palavras, o somatório do custo por cada unidade de desfecho adicional está compreendido pelo montante financeiro repassado mensalmente durante a terapia adjuvante. A opção terapêutica Capecitabina, quando comparada ao 5FU/LV, possui uma RCEI de R\$ 13.585,64/QALM, montante 13 vezes maior que o benefício adicional alcançado com FLOX. Na ótica farmacoeconômica, portanto, o uso de Capecitabina não é custo-eficaz para o Hospital.

É importante salientar que indivíduos tratados com 5FU/LV ou Capecitabina nem sempre podem receber FLOX, haja vista o maior grau de toxicidade desse tratamento. Portanto, ainda que 5FU/LV tenha menor taxa de resposta frente ao FLOX, em algumas situações, essa representa a terapia de primeira escolha^{5,6}. A análise de outros esquemas terapêuticos, como o FOLFOX (Oxaliplatina 85 mg/m² no D1, DL-Leucovorin 400 mg/m² no D1 e 5-FU 400 mg/m² seguido de 5-FU 2.400 mg/m², em infusão de 46 horas, no D1, a cada 2 semanas, por 12 ciclos)⁵, não foi avaliada visto que seu uso demanda a implantação de cateter central. Esse procedimento é limitante para uso desse protocolo clínico no Hospital.

A alteração na taxa de desconto causou mudanças na RCEI entre 5FU/LV e FLOX ou Capecitabina, sem haver, porém, diferenças na interpretação dos resultados inicialmente encontrados. Mudanças na superfície corporal (utilizada no cálculo de doses das opções terapêuticas) alteram a RCEI entre Capecitabina e 5FU/LV significativamente, ainda que sem alterar as tendências encontradas inicialmente. A forte relação existente entre o montante financeiro despendido na aquisição da

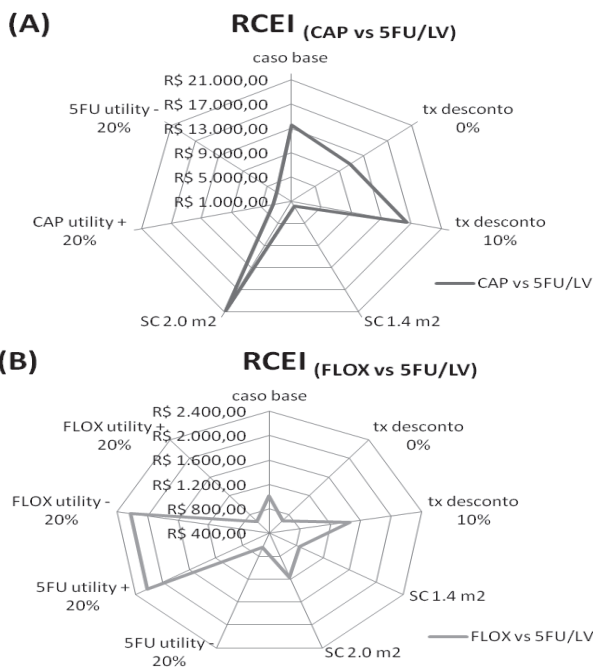


Figura 2. Resultados da análise de sensibilidade e impacto na relação custo-efetividade incremental (RCEI) entre Capecitabina e 5FU/LV (A) e FLOX e 5FU/LV (B)

Capecitabina com o custo total dessa opção terapêutica torna-se evidente nessa análise.

O aumento e decréscimo de *utility* em 20% no estado de saúde Tx para 5FU/LV e Capecitabina, respectivamente, não foram avaliados por não serem condizentes com a realidade, uma vez considerados a via de administração e o perfil de toxicidade de ambas as opções terapêuticas. Segundo Banna et al.¹⁸, uma situação praticável seria o aumento de *utility* ao se lançar mão de terapias orais como substituta às endovenosas. Esse cenário foi representado pelo acréscimo de 20% no *utility* relacionado à Capecitabina resultando em RCEI de R\$ 3.475,39/QALM comparada ao 5FU/LV sem, entretanto, alterar a interpretação dos resultados anteriormente encontrados.

Mudanças nos *utilities* relativos ao estado de saúde LD e REC não foram realizadas, pois esses valores dependem de outras causas que não o tratamento antineoplásico analisado¹⁵. Uma exceção a essa assertiva é o esquema que inclui a Oxaliplatina (FLOX), já que esse medicamento tem o potencial de causar neuropatia periférica crônica. Ressalta-se que essa reação adversa foi considerada para a determinação do *utility* no estado de saúde LD e REC aos pacientes expostos a esse medicamento.

Alterações discretas no custo de aquisição da Capecitabina não são suficientes para torná-la mais interessante que 5FU/LV do ponto de vista farmacoeconômico. Somente reduções da ordem de 20% e 32,4% colocariam essa terapia em discussões acerca da sua custo-utilidade frente ao FLOX e 5FU/LV, respectivamente. A variação dos custos de aquisição de 5FU/LV e FLOX devem ser maiores que 80% para alterar os resultados encontrados, o que evidencia a robustez dos dados encontrados.

Os estudos farmacoeconômicos já publicados envolvendo Capecitabina e 5FU/LV^{16,17,19-21} não são condizentes com os resultados encontrados. A explicação para essa divergência está relacionada ao custo do tratamento de cada esquema quimioterápico, uma vez

que as variáveis de desfecho são as mesmas, por terem sido extraídas dos mesmos estudos. Considerando as razões de custos das opções terapêuticas expostas na Tabela 3, evidencia-se que o custo total de Capecitabina em relação ao 5FU/LV é maior no presente estudo quando comparado aos demais. Esse aumento está relacionado ao custo de aquisição de Capecitabina, uma vez que essa variável é responsável por 80,1% do custo total calculado. Considerando o aumento no custo e QALM incremental discreto comparado a 5FU/LV, a RCEI atinge valores distintos dos outros estudos. Dessa forma, sugere-se que a diferença dos resultados com os anteriormente publicados reside no custo exacerbado da aquisição da Capecitabina pelo Hospital quando comparado aos valores pagos pelas fontes pagadoras dos demais estudos. Di Constanzo et al.²⁰ e Hsu et al.²¹ encontraram valores absolutos semelhantes na aquisição de Capecitabina. No entanto, o custo da manipulação de medicamentos²⁰ e de visitas para administração de medicamentos em ambiente hospitalar²¹, nas perspectivas dos referidos estudos, onerou o tratamento com 5FU/LV a ponto de torná-lo mais caro que com a Capecitabina.

Os resultados encontrados entre FLOX e 5FU/LV são semelhantes com os já descritos na literatura^{22,23}.

Um componente de custo considerado foi o tempo despendido pelas Equipes Médica, de Farmácia e de Enfermagem para cada esquema terapêutico. Ainda que a remuneração por esses serviços não seja feita na totalidade pela perspectiva adotada neste estudo, a valoração e a inclusão dos custos inerentes a esses serviços são de extrema relevância. Afinal, a possibilidade de se utilizarem opções terapêuticas que demandem menos tempo por esses serviços gera oportunidade ao hospital de reduzir as filas de espera, atender mais pacientes ou, ainda, aprimorar a assistência prestada. A Capecitabina demanda aproximadamente 87% menos tempo dos serviços supracitados em relação aos outros esquemas estudados por ser de uso oral e, portanto, não demanda manipulação e administração parenteral do medicamento.

Tabela 3. Comparação dos resultados encontrados com os de outros estudos farmacoeconômicos entre Capecitabina e 5FU/LV já publicados

Relação custo de aquisição do medicamento/custo total da estratégia terapêutica (%)				
Autores	CAP	5FU/LV	Relação custo total CAP / 5FU/LV	Resultados
Cassidy et al. 2006	58,5	7,06	0,42	CAP dominante
DiConstanzo et al. 2008	77,5	4,2	0,59	CAP dominante
Shiroiwa et al. 2009	81,8	80,0	0,6	CAP dominante
Hsu et al. 2011	88	2,0	0,55	CAP dominante
Presente estudo	80,1	3,32	1,34	RCEI R\$ 13.585,64/QALM

RCEI=relação custo-efetividade incremental; CAP=Capecitabina; 5FU/LV=Fluorouracil/Leucovorin; QALM=meses de vida ajustados pela qualidade

A utilização, por ser realizada em domicílio pelo usuário, também reduz as visitas ao ambiente hospitalar. Para uma mensuração monetária mais fidedigna dessa vantagem, faz-se necessário conhecer a Disposição a Pagar (*Willingness to Pay*) do Hospital para esse cenário.

Em decorrência da falta de dados acerca da eficácia dos regimes estudados na população brasileira, para a realização desse estudo foi necessário extrapolar informações que não correspondem essencialmente à população brasileira e, mais especificamente, aos pacientes atendidos pelo Hospital^{4,19}. Entretanto, essas limitações são aceitáveis em avaliações farmacoeconômicas, desde que devidamente consideradas na análise de sensibilidade¹.

Ainda que o MOSAIC¹¹ tenha avaliado o esquema FOLFOX, os dados de sobrevida global foram extrapolados para o esquema FLOX. A principal diferença entre esses dois esquemas farmacoterápicos reside na toxicidade terapêutica e sobrevida livre de doença²⁴. O mesmo ocorreu na extrapolação de dados da opção 5FU/LV, em que alguns estudos avaliam o regime *Roswell Park* e não *Mayo Clinic*. Segundo Van Cutsem et al., não há diferença significativa acerca da eficácia entre esses esquemas terapêuticos²⁵.

CONCLUSÃO

A avaliação mostrou que o custo praticado na compra de Capecitabina inviabiliza o seu uso em pacientes com câncer de cólon em estágio III, seja como substituto do 5FU/LV ou possível alternativa custo-eficaz ao FLOX. A utilização do esquema FLOX no HC-UFPR por pacientes diagnosticados com câncer de cólon em estágio III (Dukes C) é sustentável, uma vez que o repasse financeiro para esse procedimento abrange a totalidade dos custos dessa terapia. Por fim, a quimioterapia com 5FU/LV deve ser considerada nos pacientes impossibilitados de receber FLOX.

CONTRIBUIÇÕES

Bruno Salgado Riveros e Cassiano Januário Correr contribuíram na concepção e planejamento do projeto de pesquisa, na obtenção, análise e interpretação dos dados, na redação e revisão crítica. Astrid Wiens contribuiu na obtenção, análise e interpretação dos dados.

Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
2. Boyle P, Levin B. World Cancer Report [Internet]. 2008 [cited 2011 Dec 20]. Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/index.php>
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. [Internet]. 2012 [cited 2012 Mai 4]; Available from: www.inca.gov.br/estimativa/2012/
4. Souza RHS, Moreira SDRF. Registro Hospitalar de Câncer no HC-UFPR [Internet]. 2008 [cited 2011 Dec 20]. Available from: <http://www.hc.ufpr.br/?q=node/1364>
5. Buzaid AC, Maluf FC, Lima CMR. MOC – Manual de Oncologia Clínica do Brasil. In: _____. MOC – Manual de Oncologia Clínica do Brasil. São Paulo - SP: Dendrix; 2011. p. 144–66.
6. Carrato A. Adjuvant treatment of colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res.* 2008;2(4 Suppl):S42–6.
7. Portaria n.420, de 25 de agosto de 2010. Brasília: Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; 2010.
8. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993;13(4):322–38.
9. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris 3rd H, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(26):2696–704.
10. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, Seitz JF, Van Hazel G, Wong A, et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol* 2012 May; 23(5):1190–7.
11. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Taberero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(23): 2343–51.
12. Andre T, Boni C, Navarro M, Taberero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27(19): 3109–16.
13. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007;25(16): 2198–204.
14. O'Connell MJ, Campbell ME, Goldberg RM, Grothey A, Seitz J-F, Benedetti JK, et al. Survival following recurrence in stage II and III colon cancer: findings from the ACCENT data set. *J Clin Oncol* 2008 May 10; 26(14): 2336–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467725> [cited 2012 May 1]

15. Ramsey SD, Andersen MR, Etzioni R, Moinpour C, Peacock S, Potosky A, et al. Quality of life in survivors of colorectal carcinoma. *Cancer* 2000; 88(6): 1294–303.
16. Shiroiwa T, Fukuda T, Shimozuma K, Ohashi Y, Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of capecitabine compared with bolus 5-fluorouracil/l-leucovorin for the adjuvant treatment of colon cancer in Japan. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(7): 597–608.
17. Cassidy J, Douillard JY, Twelves C, McKendrick JJ, Scheithauer W, Bustová I, et al. Pharmacoeconomic analysis of adjuvant oral capecitabine vs intravenous 5-FU/LV in Dukes' C colon cancer: the X-ACT trial. *Br J Cancer* 2006; 94(8):1122–9.
18. Banna GL, Collovà E, Gebbia V, Lipari H, Giuffrida P, Cavallaro S, et al. Anticancer oral therapy: emerging related issues. *Cancer Treat Rev* 2010 Dec;36(8): 595-605
19. Pandor A, Eggington S, Paisley S, Tappenden P, Sutcliffe P. The clinical and cost-effectiveness of oxaliplatin and capecitabine for the adjuvant treatment of colon cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006;10(41):iii-iv, xi-xiv, 1–185.
20. Di Costanzo F, Ravasio R, Sobrero A, Bertetto O, Vinante O, Luppi G, et al. Capecitabine versus bolus fluorouracil plus leucovorin (folinic acid) as adjuvant chemotherapy for patients with Dukes' C colon cancer: economic evaluation in an Italian NHS setting. *Clin Drug Investig* 2008; 28(10): 645–55.
21. Hsu T-C, Chen H-H, Yang M-C, Wang H-M, Chuang J-H, Jao S-W, et al. Pharmacoeconomic analysis of capecitabine versus 5-fluorouracil/leucovorin as adjuvant therapy for stage III colon cancer in Taiwan. *Value Health* 2011 Jul-Aug;14(5): 647-51.
22. Aballea S, Chancellor JV, Raikou M, Drummond MF, Weinstein MC, Jourdan S, et al. Cost-effectiveness analysis of oxaliplatin compared with 5-fluorouracil/leucovorin in adjuvant treatment of stage III colon cancer in the US. *Cancer*. 2007;109(6):1082–9.
23. Attard CL, Maroun JA, Alloul K, Grima DT, Bernard LM. Cost-effectiveness of oxaliplatin in the adjuvant treatment of colon cancer in Canada. *Curr Oncol*. 2010;17(1):17–24.
24. Sharif S, O'Connell MJ, Yothers G, Lopa S, Wolmark N. FOLFOX and FLOX regimens for the adjuvant treatment of resected stage II and III colon cancer. *Cancer Invest* 2008;26(9): 956–63.
25. Van Cutsem E, Dicato M, Wils J, Cunningham D, Diaz-Rubio E, Glimelius B, et al. Adjuvant treatment of colorectal cancer (current expert opinion derived from the Third International Conference: Perspectives in Colorectal Cancer, Dublin, 2001). *European journal of cancer* 2002 Jul; 38(11):1429–36.

Abstract

Introduction: The increase on government financial support related to adjuvant treatment of colon cancer staging III in hospitals from the Unified Health System allows the usage of drugs which have not been used before. However, there are no pharmaco-economic studies able to guide managers on choosing the most efficient treatment. **Objective:** To evaluate the cost-utility ratio among Fluorouracil/Leucovorin (5FU/LV, Mayo Clinic Regimen) versus Capecitabine and 5FU/LV versus Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatin (FLOX) as adjuvant therapy in colon cancer staging III in a perspective of a public hospital located in Brazil. **Method:** Efficacy data were extracted from literature and costs from the Hospital Information System of the institution. A Markov Model was used, consisting of 10 cycles of 6 months each and four health states: Anti-neoplastic Therapy, Disease Free, Relapse and Death. A discount rate of 5% was applied to variables. Costs were expressed in Real (R\$), the Brazilian currency, and outcomes in Quality Adjusted Life Month (QALM). A one-way sensitivity analysis was performed. **Results:** Capecitabine and FLOX promote 0.33 and 1.75 incremental QALM compared to 5FU/LV, respectively. The comparison between Capecitabine and 5FU/LV showed an Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) of R\$ 13,585.64/QALM, whereas FLOX and 5FU/LV showed an ICER of R\$1,007.92/QALM. Sensitivity analysis shows robust findings. **Conclusion:** Acquisition cost of Capecitabine prevents its use in patients diagnosed with colon cancer stage III in the perspective evaluated. Incremental cost of FLOX is comprehended by government financial support, what favors its incorporation as adjuvant treatment of colon cancer stage III by the Hospital to patients eligible for this protocol.

Key words: Colonic Neoplasms; Chemotherapy, Adjuvant; Cost Allocation; Cost-Benefit Analysis

Resumen

Introducción: El incremento del traspaso financiero para el tratamiento adyuvante del cáncer de colon en estadio III en los hospitales que hacen parte del Sistema Nacional de Salud, permite el uso de agentes quimioterapéuticos, no empleados antes. Sin embargo, no existen estudios farmacoeconómicos para guiar los gestores en cuanto a la elección de la terapia. **Objetivo:** Evaluar el coste-utilidad de los tratamientos adyuvantes Fluorouracilo/Leucovorin (5FU/LV, Mayo Clinic Regimen) versus Capecitabina y 5FU/LV versus Fluorouracilo/Leucovorin/Oxaliplatina (FLOX) para cáncer de colon en estadio III en la perspectiva de un hospital público brasileño. **Método:** Datos de eficacia han sido extraídos de la literatura y los costes a partir del Sistema de Información Hospitalario de la mencionada institución. Se utilizó un modelo de Markov con 10 diez ciclos de seis meses con cuatro estados de salud: Terapia con Agente Anticanceroso, Libre de la Enfermedad, recidiva y Muerte. La tasa de descuento aplicada fue de 5%. Los costes han sido expresos en reales (R\$), la moneda brasileña, y el resultado en meses de vida ajustada por la calidad (QALM) (Año de Vida ajustado por la calidad). Se ha realizado un análisis de sensibilidad univariado. **Resultados:** Capecitabina y FLOX proporcionan 0,33 y 1,75 QALM (AVAC) a más comparado a 5FU/LV, respectivamente. La comparación de Capecitabina y 5FU/LV mostró Relación Coste-Efectividad-Incremental (RCEI) R\$13.585,64/QALM (AVAC), en cuanto a comparación FLOX y 5FU/LV RCEI R\$1.007,92/QALM (AVAC). El Análisis de sensibilidad sugiere resultados robustos. **Conclusión:** El coste de adquisición de Capecitabina imposibilita su uso en pacientes con cáncer de colon en estadio III en la perspectiva evaluada. El coste incremental de FLOX está incluido en el traspaso financiero del gobierno lo que favorece al Hospital utilizarlo como terapia adyuvante del cáncer de colon en estadio III en las personas elegibles para ese protocolo.

Palabras clave: Neoplasias del Colon; Quimioterapia Adyuvante ; Asignación de Costos; Análisis Costo-Beneficio