

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**

**Análise farmacoeconômica de XELOX em comparação à mFOLFOX6 no
tratamento do câncer colorretal na perspectiva de um hospital universitário no
sul do Brasil**

SARA CARDOSO BOSCATO

Porto Alegre, 2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
MESTRADO ACADÊMICO

Análise farmacoeconômica de XELOX em comparação à mFOLFOX6 no tratamento do câncer colorretal na perspectiva de um hospital universitário no sul do Brasil

Dissertação apresentada por **Sara Cardoso Boscato** para obtenção do grau de Mestre em Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Prof^a. Dra. Isabela Heineck (UFRGS)

Co-orientadora: Prof^a. Dra. Marcia Regina Godoy (IATS)

Porto Alegre, 2017

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, em nível de Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 23.05.2017 pela Banca Examinadora constituída por:

Profa. Dra. Edyane Cardoso Lopes
Escola de Saúde Pública (ESP/RS)

Prof. Dr. Giacomo Balbinotto
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

CIP - Catalogação na Publicação

Boscato, Sara
Análise farmacoeconômica de XELOX em comparação à mFOLFOX6 no tratamento do câncer colorretal na perspectiva de um hospital universitário no sul do Brasil / Sara Boscato. -- 2017.
104 f.

Orientadora: Isabela Heineck.
Coorientadora: Marcia Godoy.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Farmacoeconomia. 2. Análise Custo Minimização. 3. Micro-custeio. 4. XELOX. 5. FOLFOX. I. Heineck, Isabela, orient. II. Godoy, Marcia, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Este trabalho foi desenvolvido na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) do Hospital Geral de Caxias do Sul (HGCS).

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Dr^a. Isabela Heineck, pela oportunidade, orientação, ensinamentos, dedicação e amizade. Pela paciência e tranquilidade em todos os momentos.

À Prof^a. Dr^a Márcia Regina Godoy, por aceitar a co-orientação do trabalho, pela oportunidade, dedicação, e principalmente pelos ensinamentos.

Aos médicos Dr André Reiriz, Dr^a. Rita Costamila e Dr^a Janaína Brollo, por abrirem as portas da Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) do Hospital Geral de Caxias do Sul (HGCS), permitindo a condução do trabalho.

Aos funcionários do HGCS que permitiram e me auxiliaram imensamente na coleta de dados, Geraldo, Farm^a Scheila, Farm^a Elisa Farm^a Magda, Farm^a Daniele, Farm^a bioquímica Gabrielle, Enf^a Cláudia, Enf^a Daniela, muito obrigada.

À médica Sargeele Silva, pelo papel fundamental que teve no auxílio ao entendimento da patologia e na coleta de dados, pela paciência, conversas e risadas.

À Prof^a. Dr^a Alessandra Eifler Godoy, diretora do Institui de Pesquisa Clínica para Estudos Multicêntricos (IPCEM), pelo auxílio direto ou indireto em oferecer condições para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Diego Gnatta, por ter me incentivado no início desta caminhada e me auxiliado sempre quando preciso.

Às colegas e amigas do IPCEM, pelos momentos de escuta, incentivo, risadas, companheirismo e parceria, vocês foram fundamentais.

À amiga e colega Lívia Soldatelli Oliboni, por dividir comigo esta experiência, por sempre me ajudar, pela amizade e exemplo de profissional a ser seguido.

Aos amigos do Laboratório de Pesquisa em HIV e AIDS da UCS (LPHA), pois foram inspiração para essa trajetória.

À Prof^a Liliana Weber que me acompanhou durante a graduação, pelos conselhos e amizade.

Às minhas colegas de graduação e amigas Patrícia, Mariana, Jaqueline, Andréia e Sara que desde então sabiam deste sonho e sempre me incentivaram.

Às minhas queridas Giovana, Giordana, Ingrid, Gabriela, Roberta e Tanila, pela amizade, incentivo, risadas e apoio.

Aos meus queridos avós, tios, tias, primos e primas pelo carinho e pela torcida, fundamentais.

Aos meus pais, Madalena e Gilberto, pelo incentivo à educação, pelo apoio e principalmente por todo amor. Em especial por nunca me deixarem desistir quando pensei que não conseguiria. Ao meu irmão Rodrigo, pela amizade valiosa, parceria, realismo e ensinamentos.

Ao meu amor, Joel, a melhor coisa que já me aconteceu, pelo incentivo nos momentos mais difíceis, pela paciência, pelas risadas, por me fazer olhar pra frente.

A todos aqueles que, de uma forma ou outra, contribuíram e torceram por mim nesta trajetória.

RESUMO

Introdução: A expectativa global para 2030 é uma incidência de 26,4 milhões de casos e 17 milhões de mortes causadas pelo câncer. O câncer colorretal (CCR) já é terceiro tumor mais incidente no mundo. No Brasil, o CCR é o terceiro tumor mais incidente em homens e o segundo em mulheres na região sul. Neste cenário pessimista, é importante avaliar a relação entre o custo e o benefício de tecnologias para o tratamento quimioterápico, sobretudo na gestão dos gastos na saúde pública.

Objetivo: O presente trabalho objetivou avaliar as alternativas para o CCR, XELOX e mFOLFOX6, sob o aspecto econômico. **Metodologia:** As informações sobre a efetividade foram obtidas através de uma revisão narrativa da literatura. Realizou-se também uma revisão narrativa de estudos farmacoeconômicos e por fim uma análise de custo minimização (ACM) sob a perspectiva de um hospital de caráter público. O microcusteio foi utilizado como método para estimar o custo de cada componente que incluiu medicamentos, materiais, exames laboratorial e de imagem, atendimentos ambulatoriais, diárias de internação e recursos humanos e administrativos, permitindo identificar o custo individual por paciente, com cada alternativa. O sistema informatizado do hospital foi utilizado para a coleta dos dados.

Resultados: Foram encontrados 14 estudos farmacoeconômicos, dentre os quais apenas 2 estudos nacionais, ambos em cenário metastático da doença. A ACM revelou um custo por paciente de R\$ 9.925,98 (adjuvância) e R\$ 8.036,95 (paliativo) para mFOLFOX6, e R\$ 8.407,13 (adjuvância) e R\$ 6.946,47 (paliativo) para tratamento com XELOX. Os custos de materiais e medicamentos representam cerca de 85% do custo total de XELOX; para mFOLFOX6 esse custo é menor, em torno de 36%. Por outro lado, os custos com internação e colocação de cateter ocorrem exclusivamente para mFOLFOX6, que também apresenta maior custo com recursos humanos. **Conclusão:** O número de pacientes e a falta de dados no sistema informatizado da instituição reforçam a necessidade de mais estudos para se afirmar que XELOX é menos oneroso que mFOLFOX6 no sistema público. O estudo é inédito por se tratar de uma ACM utilizando o método de microcusteio para comparar as alternativas em um hospital público e universitário do país, especialmente na adjuvância do CCR.

Palavras chave: câncer colorretal, XELOX, FOLFOX, farmacoeconomia, microcusteio.

ABSTRACT

Introduction: The global expectation for 2030 is an incidence of 26.4 million cases and 17 million deaths caused by cancer. Colorectal cancer (CRC) is already the third most incident tumor in the world. In Brazil, CRC is the third most incident tumor in men and the second in women in the southern region. In this pessimistic scenario, it is important to evaluate the relationship between the cost and the benefit of technologies for chemotherapy treatment, especially in the management of public health expenditures. **Objective:** The present study aimed to evaluate the alternatives for CRC, XELOX and mFOLFOX6, under the economic aspect. **Methodology:** Information on effectiveness was obtained through a narrative review of the literature. A narrative review of pharmacoeconomic studies was also conducted, and finally, a cost minimization analysis (CMA) from a public hospital perspective was carried out. The micro-costing was used as a method to estimate the cost of each component that included medicines, materials, laboratory and imaging exams, outpatient visits, hospital stay and human and administrative resources, allowing the individual cost per patient to be identified for each alternative. The computerized system of the hospital was used to collect the data. **Results:** We found 14 pharmacoeconomic studies, of which only 2 national studies, both in the metastatic setting of the disease. The CMA revealed a cost per patient of BRL\$ 9,925.98 (adjuvant) and BRL\$ 8,036.95 (palliative) for mFOLFOX6, and BRL\$ 8,407.13 (adjuvant) and BRL\$ 6,946.47 (palliative) for treatment with XELOX. Material and drug costs account for about 85% of the total cost of XELOX; For mFOLFOX6 this cost is lower, around 36%. On the other hand, costs with hospitalization and catheter placement occur exclusively for mFOLFOX6, which also presents higher cost with human resources. **Conclusion:** The number of patients and the lack of data in the computerized system of the institution reinforce the need for further studies to assert that XELOX is less costly than mFOLFOX6 in the public system. The study is notorious because it is a CMA using the micro-costing method to compare the alternatives in a public and university hospital in the country, especially in the adjuvant treatment of CRC. **Key words:** colorectal cancer, XELOX, FOLFOX, pharmacoeconomics, microcosting.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 2 – Fluxograma da identificação, seleção e inclusão dos pacientes. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 3 – Custo médio (R\$) de cada componente para as alternativas de tratamento. **Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Comparação entre os 14 estudos farmacoeconômicos da revisão.....	52
Tabela 2 – Características sociodemográficas e clínicas da população em estudo (n=37) em número de pacientes (N) e porcentagem (%) de acordo com o protocolo de tratamento.	Erro! Indicador não definido.
Tabela 3 – Características do tratamento da população em estudo (n=37) em número de pacientes e média do número de ciclos de tratamento.	Erro! Indicador não definido.
Tabela 4 – Custo do atendimento ambulatorial dos anos de 2013 e 2014.	Erro! Indicador não definido.
Tabela 5 – Custo da diária de internação dos anos de 2013 e 2014.	Erro! Indicador não definido.
Tabela 6 – Tempo médio em minutos (min) gasto por cada profissional e custo médio em reais (R\$) referentes ao protocolo mFOLFOX6 pelo dia de internação ou no ambulatório.....	Erro! Indicador não definido.
Tabela 7 – Tempo médio em minutos (min) gasto por cada profissional e custo médio em reais (R\$) referentes ao protocolo XELOX pelo dia no ambulatório.	88
Tabela 8 – Custo médio (R\$) por paciente por finalidade de tratamento e diferença (R\$) entre os protocolos.....	89
Tabela 9 – Proporção (%) de cada componente do custo do tratamento adjuvante e paliativo com mFOLFOX6.	90
Tabela 10 – Proporção (%) de cada componente do custo do tratamento adjuvante e paliativo com XELOX..	90
Tabela 11 – Dose média em miligramas (mg) dos medicamentos quimioterápicos por ciclo de tratamento para cada protocolo..	91
Tabela 12 – Preço médio em reais (R\$) dos componentes dos tratamentos..	91
Tabela 13 – Custo (R\$) por ciclo e por tratamento completo com mFOLFOX6 (12 ciclos) e XELOX (8 ciclos).....	91
Tabela 14 – Análise de sensibilidade do custo médio do tratamento com XELOX (5,17 ciclos) e mFOLFOX6 (8,55 ciclos) e do custo do tratamento completo com XELOX (8 ciclos) e mFOLFOX6 (12 ciclos).....	92

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO GERAL	17
JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	29
REFERÊNCIAS.....	33
CAPÍTULO I XELOX VERSUS FOLFOX NO TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL: UMA REVISÃO DE ESTUDOS FARMACOECONÔMICOS.....	41
INTRODUÇÃO	43
METODOLOGIA	44
RESULTADOS.....	45
Tratamento Adjuvante	46
Tratamento Paliativo	49
DISCUSSÃO	53
CONCLUSÃO	57
REFERÊNCIAS.....	58
CAPÍTULO II ANÁLISE DE CUSTO MINIMIZAÇÃO (ACM) DE XELOX VERSUS MFOLFOX6 NO TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NO BRASIL.....	62
INTRODUÇÃO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
METODOLOGIA	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
Evidência de eficácia clínica dos protocolos terapêuticos	Erro! Indicador não definido.
Desenho do Estudo	Erro! Indicador não definido.
Perspectiva do estudo	Erro! Indicador não definido.
Horizonte temporal	Erro! Indicador não definido.
População do estudo	Erro! Indicador não definido.
Identificação e quantificação dos custos	Erro! Indicador não definido.
Recursos Humanos	Erro! Indicador não definido.
Análise de Custo-Minimização	Erro! Indicador não definido.
Análise de sensibilidade	Erro! Indicador não definido.
Aspectos Éticos.....	Erro! Indicador não definido.
RESULTADOS.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.

Evidência de eficácia clínica dos protocolos terapêuticos	Erro! Indicador não definido.
Características da População do Estudo Erro! Indicador não definido.
Análise de Custo Minimização Erro! Indicador não definido.
Custo do atendimento ambulatorial e diária de internação	Erro! Indicador não definido.
Custo de Pessoal Erro! Indicador não definido.
Custo dos protocolos terapêuticos Erro! Indicador não definido.
Análise de sensibilidade Erro! Indicador não definido.
DISCUSSÃOERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
CONCLUSÃOERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
REFERÊNCIASERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
CONSIDERAÇÕES FINAIS 103
CONCLUSÕES 105
REFERÊNCIAS 108
ANEXOS 109

INTRODUÇÃO GERAL

O câncer é uma das doenças mais temidas no mundo, apresentando uma taxa de cura global menor que 60% (POLLOCK *et al.*, 2006; DEVITA *et al.*, 2011). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer foi responsável por 8,12 milhões de mortes em 2012 e espera-se para o ano de 2030 uma incidência de 26,4 milhões de casos e 17 milhões de mortes causadas por câncer, globalmente (IARC, 2014). Infelizmente, o câncer continua a representar mais de 25% de todas as mortes ocorridas em pessoas adultas, porém observou-se progresso significativo em relação à terapia ao longo das últimas quatro décadas (POLLOCK *et al.*, 2006; DEVITA *et al.*, 2011).

O câncer de cólon e reto (câncer colorretal [CCR]) é uma das principais causas de morte no mundo ocidental, com mais de 1,1 milhão de novos casos por ano no mundo (POLLOCK, 2006; DEVITA *et al.*, 2011; SAAD *et al.*, 2009) e uma mortalidade global de mais de 500.000 (POLLOCK *et al.*, 2006; DEVITA *et al.*, 2011). De acordo com o último relatório do câncer da OMS, o *World Cancer Report* de 2014, o CCR já consta como o terceiro mais incidente em homens e o segundo em mulheres (IARC, 2014). Segundo estimativas do GLOBOCAN – IARC (*International Agency for Research on Cancer*) de 2012, o CCR já é terceiro tumor mais incidente e a quarta causa de morte por câncer no mundo, ficando atrás do câncer de pulmão, câncer hepático e câncer de estômago (IARC, 2013; IARC, 2014).

De acordo com as estimativas apresentadas na edição *Estimativa 2016 – Incidência de Câncer no Brasil*, realizada pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) e Ministério da Saúde a cada dois anos, o CCR é o quarto mais incidente no país, com 34 mil novos casos estimados para 2016. Observa-se variação regional na incidência do CCR, com maiores taxas na Região Sul, Sudeste e Centro-Oeste. Na Região Sul, excluindo câncer de pele não melanoma, o CCR é o terceiro mais incidente em homens, com 22 casos por 100 mil habitantes, e entre mulheres ocupa o segundo lugar mais frequente, correspondendo a 23 casos por 100 mil habitantes do sexo feminino (INCA, 2015).

O CCR abrange neoplasias malignas do intestino grosso originadas da transformação do epitélio colônico normal em pólipos adenomatosos, neoplasias

benignas do trato gastrointestinal, que podem sofrer malignização com o tempo (DEVITA *et al.*, 2011; FELDMAN *et al.*, 2010). A neoplasia maligna, sendo o adenocarcinoma o tipo histopatológico mais comum no caso do CCR, surge como consequência de um acúmulo progressivo de alterações genéticas e epigenéticas que dirigem a diferenciação das células epiteliais em um carcinoma, processo que pode levar em média de 8 a 12 anos (DEVITA *et al.*, 2011; SAAD *et al.*, 2009; FELDMAN *et al.*, 2010; HAGGAR & BOUSHEY, 2009). Apesar da importante influência da pré-disposição genética, o CCR é considerado uma doença “ambiental”, devido a importante contribuição de fatores ambientais, sociais e de estilo de vida do indivíduo na etiologia do câncer (DEVITA *et al.*, 2011; HAGGAR & BOUSHEY, 2009).

À medida que a neoplasia se desenvolve, torna-se invasiva, penetrando a mucosa muscular do intestino e invadindo canais linfáticos, vasculares, envolvendo linfonodos regionais, estruturas adjacentes e, por fim, órgãos distais (POLLOCK *et al.*, 2006; DEVITA *et al.*, 2011; FELDMAN *et al.*, 2010). A fase em que a neoplasia se encontra na ocasião do diagnóstico pode ser um reflexo, além da taxa de crescimento e extensão, do tipo de tumor e da relação tumor-hospedeiro (INCA 2004).

O Comitê Conjunto Norte Americano sobre o Câncer (AJCC) e a União Internacional contra o Câncer (UICC) realizaram tentativas de unificar os sistemas de estadiamento dos tumores, para elucidar a localização e extensão da doença, gerando cinco estádios que vão de 0 a IV e compreendem as classificações de *Dukes*, *Astler e Coller* e o sistema TNM. O sistema TNM (*Tumor, Node, Metastasis*) descreve a extensão anatômica da doença, onde T demonstra o tamanho ou profundidade do tumor primário, N classifica a presença ou ausência de linfonodos regionais e a letra M determina presença ou ausência de metástases (POLLOCK, *et al.* 2006; DEVITA *et al.*, 2011; FELDMAN *et al.*, 2010).

As evidências obtidas no diagnóstico, a partir do exame físico, diagnóstico por imagem, endoscopia, biópsia (avaliação histopatológica), exploração cirúrgica e outros exames relevantes, permitem ao médico a classificação clínica e patológica da neoplasia utilizando o sistema TNM. O estágio clínico, uma vez estabelecido por estas evidências, além de fornecer informações prognósticas, irá orientar o

planejamento do tratamento e auxiliar na avaliação dos resultados terapêuticos (AJCC, 2002; INCA, 2004).

Em 2002 essa classificação foi atualizada conforme mostram os quadros 1 e 2, para Neoplasia de Cólon e Reto.

Quadro 1 – Descrição das categorias TNM de acordo com a extensão anatômica da doença (AJCC, 2002; INCA, 2004).

Tx	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intra-epitelial ou invasão da lâmina própria ^a .
T1	Tumor que invade a submucosa
T2	Tumor que invade a muscular própria
T3	Tumor que invade além da muscular própria, alcançando a subserosa ou os tecidos pericólicos ou peri-retais, não peritonizados
T4	Tumor que invade diretamente outros órgãos ou estruturas e/ou que perfura o peritônio visceral ^{b, c} .
Nx	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Metástase em 1 a 3 linfonodos regionais
N2	Metástase em 4 ou mais linfonodos regionais ^d .
Mx	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância

Notas:

^a Tis inclui as células neoplásicas confinadas à membrana basal glandular (intra-epitelial) ou à lâmina própria (intra-mucoso), sem extensão pela muscularis mucosae e sem alcançar a submucosa.

^b No T4, a invasão direta inclui a invasão de outros segmentos do cólon e reto através da serosa, ex: invasão do cólon sigmoide por carcinoma de ceco.

^c O tumor que é aderente a outros órgãos ou estruturas, macroscopicamente é classificado como T4. Entretanto não existe tumor na aderência, microscopicamente, a classificação deve ser pT3.

^d Um nódulo tumoral localizado no tecido adiposo peri-retal ou peri-cólico, sem evidência histológica de linfonodo residual no nódulo, é classificado na categoria pN como metástase em linfonodo regional se o nódulo tem a forma e o contorno liso de um linfonodo. Se o nódulo tem um contorno irregular, ele deve ser classificado na categoria T e também codificado como V1 (invasão venosa microscópica) ou V2, se ele era macroscopicamente evidente, pois existe uma forte probabilidade que represente uma invasão venosa.

Quadro 2 – Grupamento por Estádios (AJCC, 2002; INCA, 2004).

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

No CCR estádios 0 e I, a ressecção cirúrgica é a modalidade de tratamento necessária, com fim curativo na maioria dos casos. O tratamento local em estádios II e III é a ressecção cirúrgica acompanhada da retirada do maior número possível de linfonodos, drenando o segmento intestinal envolvido. Após a cirurgia curativa as taxas de sobrevida global de 5 anos variam entre 75 e 80% para câncer de cólon estágio II e raramente superam os 60% para a doença em estágio III. Há, portanto a necessidade do tratamento adjuvante nesses casos. Além da quimioterapia adjuvante, a radioterapia adjuvante ou mesmo neoadjuvante (pré-operatória) podem ser necessárias para alguns casos, para controle local da doença (POLLOCK *et al.*, 2006; SAAD *et al.* 2009).

O câncer de cólon estágio III corresponde a tumores que apresentam metástases em linfonodos regionais, mas ausência de metástases à distância. O câncer colorretal metastático (CCRm), corresponde ao estágio IV e consiste na presença de metástases à distância (POLLOCK *et al.*, 2006; FELDMAN *et al.*, 2010).

Estima-se que 20% dos pacientes diagnosticados com CCR serão metastáticos, e outros 25% dos pacientes diagnosticados com CCR estágio III evoluirão para o estágio IV. Aproximadamente um terço dos pacientes com CCRm apresenta somente metástase hepática, devido à disseminação hematogênica através do sistema portal bastante característica. Destes, um quarto passará pela remoção cirúrgica do tumor, com intuito curativo, e outros 20% serão candidatos ao procedimento após utilização da quimioterapia (DEVITA *et al.*, 2011). Caso o tumor hepático não possa ser removido a taxa de sobrevida além de 5 anos é baixa, e a quimioterapia utilizada apresenta caráter paliativo: visando o aumento da sobrevida,

o controle dos sintomas e a melhora na qualidade de vida do paciente (MIDGLEY & KERR, 1999; SAAD *et al.*, 2009).

O advento de uma variedade de novos agentes originou uma rápida evolução no tratamento sistêmico do CCR. A escolha da terapia é realizada de forma individual, baseada no *Performance Status* (PS) do paciente, tipo e tempo do tratamento previamente utilizado, quando aplicável, e na toxicidade dos medicamentos a serem utilizados nos diferentes regimes disponíveis (FELDMAN *et al.*, 2010).

O composto fluorouracil (5FU), amplamente utilizado como agente quimioterápico em uma variedade de neoplasias, incluindo o CCR, foi inicialmente utilizado na década de 60 e, até hoje, faz parte de grande número de tratamentos (POLLOCK *et al.*, 2006; MOERTEL *et al.*, 1990). Juntamente com o composto leucovorin (LV), modulador bioquímico que melhora a taxa de resposta ao tratamento, o regime 5FU/LV fora provado superior quando comparado ao tratamento com 5FU somente. A combinação terapêutica afetou significativamente a resposta tumoral, o tempo de progressão da doença e parâmetros importantes da qualidade de vida do paciente, tanto no tratamento adjuvante (GILL, *et al.*, 2004) quanto paliativo (POON *et al.*, 1991).

Com a condução de ensaios clínicos (CUNNINGHAM *et al.*, 1998; BECOURAN *et al.*, 1998), novos agentes farmacológicos foram introduzidos aos protocolos quimioterápicos disponíveis. Com o irinotecano (CPT11), um inibidor da topoisomerase I, e a oxaliplatina, derivado da platina e inibidor da síntese de DNA, ampliou-se a gama de opções e chances de sucesso no tratamento de pacientes pré-tratados ou virgens de tratamento para o CCRm (CUNNINGHAM *et al.*, 1998; BECOURAN *et al.*, 1998; PASETTO *et al.*, 2005). ANDRE e colaboradores (1999), SALTZ e colaboradores (2000) e DOUILLARD e colaboradores (2000) avaliaram e comprovaram o uso do regime irinotecano/fluorouracil/leucovorin (FOLFIRI) como terapia de primeira e segunda linha para o CCRm.

A oxaliplatina é um fármaco mais efetivo quando combinado ao regime 5FU/LV. O efeito de sinergismo proporciona o dobro da resposta observada quando utiliza-se somente 5FU/LV (CASSIDY, 2000). O estudo fase III de ROTHENBERG e colaboradores (2003) randomizou 463 pacientes norte americanos, que haviam progredido após utilização de irinotecano. Os pacientes, alocados nos três braços receberam: 1) regime *bolus* e infusional de 5FU/LV; 2) regime com oxaliplatina

somente ou 3) FOLFOX4 - contendo fluorouracil, leucovorin e oxaliplatina. O FOLFOX4 apresentou taxa de resposta superior e sobrevida livre de progressão mediana de 4,6 meses, versus 2,7 meses para 5FU/LV (ROTHENBERG *et al.*, 2003). Estes achados resultaram na aprovação do FOLFOX4, como terapia de segunda linha para CCRm, pela agência FDA (*Food and Drug Administration*). Assim, FOLFOX4 foi avaliado também por ensaios clínicos randomizados que comprovaram os benefícios do seu uso como terapia de primeira linha para o CCRm (DE GRAMONT *et al.*, 2000; KOUROUSSIS *et al.*, 2001; GOLDBERG *et al.*, 2004).

ANDRÉ e colaboradores (2009), através do estudo MOSAIC, demonstraram benefício ao se adicionar a oxaliplatina ao esquema com 5FU/LV, comparado à 5FU/LV somente, no tratamento adjuvante de pacientes com CCR estágio III. Os resultados sugeriram que o tratamento com o esquema FOLFOX deve ser utilizado na adjuvância, com intenção curativa, realizado após cirurgia no estágio III.

O regime FOLFOX6 é uma variação dos regimes baseados na oxaliplatina, com ampla utilização. Consiste na administração de 100 mg/m² de oxaliplatina e 200 mg/m² de leucovorin, simultaneamente, por 2 horas, seguido da administração em *bolus* de 400 mg/m² de 5FU e de uma infusão contínua de 46 horas de 2400 mg/m² de 5FU no dia 1 (MAINDRAULT-GOEBEL, *et al.* 1999; TOURNIGAND *et al.*, 2004; KATO *et al.*, 2011). O regime FOLFOX6 modificado (mFOLFOX6) também conta com única infusão contínua de 46 horas de 5FU, porém com dose de 85 mg/m² de oxaliplatina e 200 mg/m² de leucovorin (ALLEGRA *et al.*, 2011). O mFOLFOX6 é o regime FOLFOX citado para tratamento adjuvante e metastático do câncer de cólon e câncer retal, nas Diretrizes de Oncologia da Prática Clínica da Rede Nacional Abrangente de Câncer (*National Comprehensive Cancer Network - NCCN*), (NCCN, 2016). FOLFOX6 e mFOLFOX6 são alternativas mais simples e conveniente para o paciente (KATO *et al.*, 2011) por envolver somente uma infusão de 5FU, que inicia no dia 1 do ciclo.

Os regimes FOLFOX4 e mFOLFOX6 não foram diretamente comparados até o momento, no entanto o desfecho de sobrevida livre de progressão de 3 anos do grupo controle (mFOLFOX6) dos ensaios clínicos NSABP C-08 e NCCTG N0147 é comparável aquele encontrado para o FOLFOX4 nos estudos MOSAIC e AVANT (DE GRAMONT *et al.*, 2012; ANDRÉ *et al.*, 2013).

A capecitabina, derivada do carbamato de fluoropirimidina, é metabolizada e convertida a 5-fluorouracila no corpo humano. Uma vez que a enzima conversora da

sua última etapa de metabolização encontra-se mais concentrada no tecido tumoral, a concentração de 5FU no tumor torna-se seletivamente mais alta (MIWA *et al.*, 1998; SCHULLER *et al.*, 2000). A capecitabina apresentou eficácia similar a 5FU/LV quando submetida a ensaios clínicos tanto no tratamento adjuvante do câncer de cólon estágio III (TWELVES *et al.*, 2005) como no tratamento de primeira linha do CCRm (VAN CUSTEM *et al.*, 2004).

Cassidy e colaboradores, em 2002, demonstraram que a capecitabina oferece um melhor perfil de tolerabilidade comparada ao 5FU/LV para tratamento do CCRm, e o fato de sua apresentação oral dispensar a necessidade da administração intravenosa demonstrou vantagens e também preferência pelos pacientes (TWELVES *et al.*, 2006). A capecitabina foi aprovada pela ANVISA em 1998, e atualmente possui indicação para o tratamento do câncer colorretal, câncer de mama e câncer gástrico (XELODA, 2013).

O XELOX ou CAPOX, é um regime que inclui a administração intravenosa de 130 mg/m² de oxaliplatina, por 2h, no dia 1, a cada 3 semanas (ciclos de 21 dias) e 1000 mg/m² de capecitabina (Xeloda[®]), duas vezes ao dia, do dia 1 ao dia 14, seguido por 1 semana de pausa (DÍAZ-RUBIO *et al.*, 2007; PORSCHEEN *et al.*, 2007; ROTHENBERG *et al.*, 2008). Em 2008, sua efetividade foi comparada ao esquema terapêutico FOLFOX4 por ECRs, comprovando a não inferioridade do XELOX na terapia de primeira e segunda linha para tratamento do câncer colorretal metastático (CASSIDY *et al.*, 2008; SHIROIWA *et al.*, 2009).

Para o câncer de cólon estágio III, o XELOX foi comparado a 5FU/LV na adjuvância, demonstrando aumento na sobrevida livre de progressão (HALLER *et al.*, 2011). Mais recentemente, em 2015, os resultados do ECR NO16968 comprovaram que a adição da oxaliplatina a capecitabina no estágio III, aumenta a sobrevida livre de doença para 3 anos, quando comparada ao tratamento com 5FU/LV (SCHMOLL *et al.*, 2015). No mesmo ano PECTASIDES e colaboradores (2015) concluíram que CAPOX e mFOLFOX6 são alternativas igualmente efetivas na adjuvância de pacientes com CCR estágio II e III, ressecados, de alto risco.

O FLOX é um regime semanal que incluiu, 85 mg/m² de oxaliplatina, nas semanas 1, 3 e 5, a cada 8 semanas e 500 mg/m² de 5FU com 500 mg/m² de LV semanalmente, por 6 semanas, a cada 8 semanas, por 3 ciclos. FLOX demonstrou aumentar a sobrevida livre de progressão quando comparado à 5FU em pacientes com CCR estágio III (KUEBLER *et al.*, 2007). No entanto FOLFOX e XELOX são

preferíveis no tratamento adjuvante de primeira linha para CCR (NCCN, 2011), provavelmente pela alta incidência de eventos de diarreia grau $\frac{3}{4}$ produzidos por FLOX (YOTHERS *et al.*, 2011).

Avanços na compreensão da biologia molecular do câncer identificaram mecanismos moleculares responsáveis pela transformação de um tecido normal em uma neoplasia maligna e as principais proteínas envolvidas em cada processo, assim como os respectivos genes. Tais avanços levaram ao desenvolvimento de uma variedade de biomarcadores usados como marcadores de detecção, marcadores prognósticos e também marcadores para prever resposta a tratamentos (GRADY & PITCHARD, 2014). Assim, o tratamento do CCR ampliou-se para o uso de anticorpos monoclonais, como por exemplo, cetuximabe e panitumumabe que tem como alvo o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e mostraram-se efetivos em combinação com quimioterapia convencional (BOKEMEYER *et al.*, 2009; DOUILLARD *et al.*, 2014). Do mesmo modo o anticorpo contra o receptor do fator de crescimento vascular endotelial (VGRF), bevacizumabe, que demonstrou melhora na sobrevida de pacientes com CCRm quando adicionado a regimes a base de fluorouracil (HURWITZ *et al.*, 2004) e também à oxaliplatina (SALTZ *et al.*, 2008).

Em 2014, o Ministério da Saúde, por meio da CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS) – recusou o pedido de inclusão do anticorpo monoclonal bevacizumabe para o tratamento de CCRm por “não conformidade formal da documentação proposta” (BRASIL, 2014b) e desde então o fabricante não enviou nova documentação.

Em 2013, a comissão decidiu pela não incorporação do cetuximabe à combinação com FOLFOX ou FOLFIRI para tratar pacientes com CCRm K-RAS selvagem e metástases hepáticas exclusivas. A razão da não incorporação foram os resultados pouco robustos, grande incidência de eventos adversos e alta taxa de descontinuação, além da análise econômica limitada. Assim, considerou-se que o benefício obtido com a tecnologia é pouco representativo e não justifica sua incorporação no SUS. (BRASIL, 2013).

Mais recentemente, em outubro de 2015, a CONITEC negou o pedido de inclusão na rede pública do medicamento cetuximabe para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático com expressão de EGFR, sem mutação do gene K-RAS. O relatório alega que os resultados de eficácia mostram que o cetuximabe diminuiu a probabilidade da progressão da doença, no entanto o

efeito é de pequena magnitude e que o desfecho sobrevida global, não demonstrou aumento de forma estatisticamente significativa (BRASIL, 2015).

O tratamento quimioterápico na rede pública brasileira acontece através dos hospitais e clínicas oncológicas habilitadas e credenciadas, que prescrevem e fornecem os medicamentos aos pacientes, solicitando posteriormente reembolso ao SUS. Esses estabelecimentos são ressarcidos pelo governo por meio dos códigos da Autorização para Procedimentos de Alta Complexidade (APAC). Nesse sistema são utilizadas tabelas de preços fixos classificados pela lista internacional de doenças (CID-10), estágio e linha de tratamento que na prática limitam a escolha dos medicamentos e esquemas terapêuticos (MENDIS *et al.*, 2007; PAIM *et al.*, 2011). Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos oncológicos os quais livremente padronizam, adquirem e fornecem (BRASIL, 2014a).

Em 2010 o Ministério da Saúde revisou os valores de reembolso das APACs (BRASIL, 2010), possibilitando a incorporação de novos esquemas terapêuticos para o tratamento do CCR, no entanto continua não sendo possível a incorporação dos anticorpos monoclonais. Após a revisão, tornou-se possível a utilização de esquemas como FOLFOX e FOLFIRI. No entanto os métodos e critérios utilizados para o estabelecimento da nova tabela APAC não foram divulgados e é pouco provável que tenham sido baseados em estudos farmacoeconômicos publicados (CARVALHO *et al.*, 2012; HADDAD *et al.*, 2016).

A última portaria disponibilizada pelo Ministério da Saúde sobre as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto de 2014, portaria nº 958, reconhece que a quimioterapia adjuvante para o câncer de cólon estágio III deve ser baseada em fluoropirimidina e oxaliplatina, uma vez que esquemas contendo irinotecano, bevacizumabe ou cetuximabe não demonstraram vantagem clínica quando comparado aos anteriores. Para a quimioterapia paliativa do câncer colorretal recidivado inoperável ou com doença no estágio IV, deve-se empregar esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, associados ou não a oxaliplatina, irinotecano, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe. Para tal é

necessário observar-se as características clínicas do doente e condutas adotadas no hospital (BRASIL, 2014a).

O Quadro 3 descreve os protocolos de tratamento quimioterápico para o câncer colorretal mais comumente utilizados.

Quadro 3 – Protocolos de tratamento quimioterápico para o câncer colorretal.

Protocolo	Medicamentos	Regimes de administração
5FU/LV (Mayo Clinic)	fluorouracil (5FU), leucovorin (LV),	Leucovorin: 20 mg/ m ² intravenoso (IV), em <i>bolus</i> , do dia 1 ao dia 5, seguido de Fluorouracil: 500 mg/m ² IV administrada em <i>bolus</i> , do dia 1 ao dia 5, a cada 4 semana, por 6 ciclos (POON <i>et al.</i> , 1989).
5FU/LV (Roswell Park)	fluorouracil (5FU), leucovorin (LV),	Leucovorin: 500 mg/m ² (IV) em infusão de 2h e Fluorouracil 500 mg/m ² em <i>bolus</i> administrado 1h após início do leucovorin, semanalmente, por 6 semanas (PETRELLI <i>et al.</i> , 1988).
FOLFOX4	fluorouracil (5FU), leucovorin (LV), oxaliplatina	Oxaliplatina: 85 mg/m ² (IV), administrada em no mínimo 2h no dia 1, Leucovorin: 200 mg/m ² IV em no mínimo 2h nos dias 1 e 2 (400 mg/m ² no total), e 400 mg/m ² de 5FU em <i>bolus</i> após término leucovorin nos dias 1 e 2 seguidos por 22 horas de infusão contínua de 600mg/m ² de 5FU nos dias 1 e 2 (1200 mg/m ² no total) em ciclos de 14 dias (DE GARAMONT <i>et al.</i> , 2000; KOUROUSSIS, <i>et al.</i> , 2001; GOLDBERG <i>et al.</i> , 2004)
FOLFOX6	fluorouracil (5FU), leucovorin (LV), oxaliplatina	Oxaliplatina: 100 mg/m ² (IV) e leucovorin: 200 mg/m ² (IV) simultaneamente, em infusão de 2 horas, após 400 mg/m ² de 5FU em <i>bolus</i> seguido por uma infusão contínua de 46 horas de 2400 mg/m ² de 5FU no dia 1, em ciclos de 14 dias (TOURNIGAND <i>et al.</i> , 2004; KATO <i>et al.</i> , 2011; MAINRAULT-GOEBEL <i>et al.</i> , 1999).
FOLFOX6 modificado	fluorouracil (5FU), leucovorin (LV), oxaliplatina	Oxaliplatina: 85 mg/m ² (IV) e leucovorin: 400 mg/m ² (IV) simultaneamente, em infusão de 2 horas, após 400 mg/m ² de 5FU em <i>bolus</i> seguido por uma infusão contínua de 46 horas de 2400 mg/m ² de 5FU no dia 1, em ciclos de 14 dias (ALLEGRA <i>et al.</i> , 2011).
FOLFIRI	fluorouracil (5FU), leucovorin (LV), irinotecano (CPT11)	Irinotecano: 180 mg/m ² (IV) no dia 1, Leucovorin: 400 mg/m ² (IV) no dia 1, e 5FU 400mg/m ² em <i>bolus</i> no dia 1 seguido por uma infusão contínua de 2.400mg/m ² de 5FU em 46 horas em ciclos de 14 dias (ANDRE <i>et al.</i> , 1999; SALTZ <i>et al.</i> , 2000; DOUILLARD <i>et al.</i> , 2000).
FLOX	fluorouracil (5FU), leucovorin (LV), oxaliplatina	Oxaliplatina: 85 mg/m ² (IV), nas semanas 1, 3 e 5, a cada 8 semanas, 500 mg/m ² de 5FU com 500 mg/m ² de LV semanalmente, por 6 semanas, a cada 8 semanas, por 3 ciclos (KUEBLER <i>et al.</i> , 2007).
XELOX	capecitabina oxaliplatina	Capecitabina: 1000 mg/m ² , 2 vezes ao dia do dia 1 ao dia 14, seguida de pausa de 7 dias e 130 mg/m ² (IV) de oxaliplatina em infusão de no mínimo 2h, no dia 1, em ciclos de 21 dias (VAN CUSTEM <i>et al.</i> , 2004; CASSIDY <i>et al.</i> , 2002; TWELVES <i>et al.</i> , 2006).

Além da compreensão da eficácia e toxicidade dos tratamentos, a avaliação econômica do uso de cada terapia é extremamente necessária para a seleção do tratamento. É imprescindível a revisão constante dos custos dos regimes quimioterápicos disponíveis nos hospitais, especialmente os de caráter público, que exige a otimização dos recursos e racionalização de gastos.

O presente trabalho tem como objetivo conduzir uma análise farmacoeconômica dos protocolos terapêuticos XELOX e mFOLFOX6 no tratamento adjuvante e no tratamento paliativo do câncer colorretal.

JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A avaliação de tecnologias em saúde (ATS) é uma metodologia sistemática que busca identificar formas de propiciar o máximo benefício pelo menor dispêndio possível e, assim, prover racionalização com equidade na utilização dos recursos. Para tal, a farmacoeconomia é uma área no campo da economia da saúde onde a principal finalidade é a aplicação dos métodos econômicos no que diz respeito às terapias medicamentosas (NITA *et al.*, 2010). Ela permite a determinação da eficiência (relação entre custo e efeitos) de um determinado tratamento em comparação a outro, a fim de selecionar a alternativa com relação custo-efeito mais favorável (HERRERA *et al.*, 2000).

Poucos estudos de avaliação econômica no Brasil foram realizados para verificar os custos dos diferentes tratamentos disponíveis para o CCR na saúde pública (CARVALHO *et al.*, 2012; CAPONERO *et al.*, 2008; NEBULONI *et al.*, 2013; UNGARI *et al.*, 2015). Carvalho e colaboradores (2012) avaliaram o custo efetividade de FOLFOX seguido de FOLFIRI versus 5FU/LV para tratamento do CCRm, e Ungari e colaboradores (2015) avaliaram o custo por ciclo e por tratamento completo de diferentes estratégias para CCRm. Ambos concluíram que o SUS não cobre os gastos com terapias contendo anticorpos monoclonais e com os protocolos FOLFOX e FOLFIRI no tratamento do câncer colorretal metastático. No entanto XELOX parece uma alternativa adequada (UNGARI *et al.*, 2015).

O estudo de CAPONERO e colaboradores (2008) avaliou os custos de seis diferentes regimes, definidos pelo método Delphi, sob a perspectiva pública e privada do tratamento do CCRm, verificando que XELOX é menos custoso que os regimes contendo infusão de 5FU/LV.

O regime modificado FLOX foi comparado à FOLFOX no CCRm em um estudo de custo efetividade que concluiu que mFLOX é uma opção mais custo efetiva para o sistema público de saúde (NEBULONI *et al.*, 2013).

É evidente a necessidade de mais estudos de avaliação de tecnologias em saúde na área da oncologia no Brasil. E em particular no tratamento do câncer colorretal o que é essencial para avaliar, do ponto de vista econômico, os protocolos incorporados pela CONITEC e indicados pelas diretrizes do Ministério da Saúde.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Realizar uma análise farmacoeconômica de custo minimização do protocolo XELOX em comparação ao mFOLFOX6 para os tratamentos adjuvante e paliativo do câncer colorretal no Hospital Geral de Caxias do Sul.

Objetivos específicos

- Realizar uma revisão da literatura mundial dos estudos farmacoeconômicos que compararam diretamente os custos de XELOX e FOLFOX, no tratamento adjuvante e paliativo do câncer colorretal.
- Descrever o perfil dos pacientes com CCR que utilizaram os serviços do Hospital Geral de Caxias do Sul para tratamento nos cenários adjuvante e paliativo com XELOX e mFOLFOX6.
- Identificar os medicamentos, materiais, exames laboratoriais e de imagem, frequência e tempo das consultas médicas, das preparações e das administrações medicamentosas, recursos administrativos e de pessoal e número de internações que envolveram os tratamentos.
- Estimar os custos diretos médicos e custos diretos não médicos para o tratamento ambulatorial e de internação e gastos administrativos.
- Analisar a diferença dos custos entre as intervenções terapêuticas identificando a alternativa de menor custo e a economia a ser realizada pelo hospital na escolha de determinado protocolo em cada uma das situações clínicas.

A dissertação está estruturada em dois capítulos:

- O Capítulo I trata da revisão da literatura científica acerca de estudos de comparação farmacoeconômica entre os protocolos terapêuticos XELOX e FOLFOX no âmbito nacional e internacional, disponíveis nas bases de dados.
- O Capítulo II apresenta a análise de custo minimização entre as duas opções terapêuticas, realizada em um hospital universitário, de repasse público, na cidade de Caxias do Sul, Rio Grande do Sul.

REFERÊNCIAS

ALLEGRA, C. J.; YOTHERS, G.; O'CONNELL, M. J. *et al.* Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. **J Clin Oncol**. 29:11–6, 2011.

AMERICAN JOINT COMMISSION ON CANCER (AJCC). **AJCC Cancer staging manual**. 6 ed. New York: Springer, 2002. 200 p.

ANDRE, T.; LOUVET, C.; MAINDRAULT-GOEBEL, F. *et al.* CPT11 (irinotecan) addition to biweekly, high dose leucovorin and bolus and continuous infusion 5-fluorouracil (“folfiri”) for pretreated metastatic colorectal cancer. GERCOR. **Eur J cancer**, v. 35, n. 9, p. 1343-1347, 1999.

ANDRE, T.; BONI, C.; NAVARRO, M. *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**, v. 27, p. 3109–3116, 2009.

ANDRE, T.; IVESON, T.; LABIANCA R. *et al.* The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) Collaboration: prospective combined analysis of phase III trials investigating duration of adjuvant therapy with the FOLFOX (FOLFOX4 or modified FOLFOX6) or XELOX (3 versus 6 months) regimen for patients with stage III colon cancer: trial design and current status. **Curr Colorectal Cancer Rep**, v. 9, p. 261–269, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria nº 420, de 25 de agosto de 2010, que exclui, por unificação, os seguintes procedimentos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS, guardando-se, para a continuidade de autorização, registro, informação e ressarcimento, as correspondências a seguir expressas entre os procedimentos vigentes que serão excluídos e terão seus códigos incluídos como origem para os procedimentos vigentes que permanecerão no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos – SIGTAP**. Brasília, Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS do Cetuximabe em combinação com FOLFIRI ou FOLFOX no tratamento do câncer colorretal metastático KRAS selvagem com metástases hepáticas exclusivas**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria nº 958 de 26 setembro 2014, que aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Tecnologias em Avaliação: processos encerrados por não conformidade –**

Bevacizumabe – demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A – Para: Câncer colorretal metastático. Brasília: Ministério da Saúde, 2014b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS do Cetuximabe para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático com expressão de EGFR, sem mutação do gene RAS.** Brasília: Ministério da Saúde; 2015.

BECOURAN, Y.; YCHOU, M.; DUCREUX, M. *et al.* Phase II trial of oxaliplatin as first line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. Digestive Group of French Federation of Cancer Centers. **J Clin Oncol**, v. 16, n. 8, p. 2739-2744, 1998.

BOKEMEYER, C.; BONDARENKO, I.; MAKHSON, A. *et al.* Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. **J Clin Oncol**, v. 27, n. 5, p. 663-671, 2009.

CAPONERO, R.; RIBEIRO, R. A.; SANTOS, R. A. *et al.* Medical resource use and cost of different first-line treatments for metastatic colorectal cancer in Brazil. **J Med Econ**. 11: 311-325, 2008.

CARVALHO, A. C.; SASSE, E. C.; SASSE, A. D. Carvalho AC. Cost-effectiveness analysis of FOLFOX followed by FOLFIRI versus 5-FU/LV followed by irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer within the Unified Health Care System of Brazil. **J Bras Econ Saúde**, v. 4, p. 413-419, 2012.

CASSIDY, J. Review of oxaliplatin: an active platinum agent in colorectal cancer. **Int J Clin Pract**, v. 54, n. 6, p. 399-402, 2000.

CASSIDY, J.; TWELVES, C.; VAN CUSTEM, E. *et al.* Capecitabine Colorectal Cancer Study Group: First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. **Ann Oncol**, v. 13, n. 4, p. 566-575, 2002.

CASSIDY, J.; CLARKE, S.; DÍAZ-RUBIO, E. *et al.* A randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX4) as first line therapy for metastatic colorectal cancer. **J Clin Oncol**, v. 26, p. 2006-2012, 2008.

CUNNINGHAM, D.; PYRHONEN, S.; JAMES, R. D.; PUNT, C. J. *et al.* Randomized Trial of CPT11 plus Best supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. **Lancet**, v. 352, p.1413-1418, 1998.

DE GRAMONT, A.; FIGER A.; SEYMOUR M. *et al.* Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. **J Clin Oncol**, v. 18, p. 2938-2947, 2000.

DE GRAMONT, A.; VAN CUSTEM, E., SCHMOLL, H. J. *et al.* Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomized controlled trial. **Lancet Oncol**, v. 13, p. 1225-1233, 2012.

DEVITA JR., V. T.; LAWRENCE, T. S.; ROSENBERG, S. A.; WOLTERS, K.; LIPPINCOTT, W. W. **Cancer: principles & practice of oncology: annual advances in oncology**. Philadelphia, Estados Unidos: Wolters Kluwer, 556 p. (Advances in oncology ; 2), 2011. 556 p.

DÍAZ-RUBIO, E.; TABERNERO, J.; GÓMEZ-ESPAÑA, A. *et al.* Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Continuous-Infusion Fluorouracil Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: Final Report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. **J Clin Oncol**, v. 20, p. 4224-4230, 2007.

DOUILLARD, J. Y.; CUNNINGHAM, D.; ROTH A. D. *et al.* Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomised trial. **Lancet**, v. 355, p. 1041-1047, 2000.

DOUILLARD, J.; SIENA, S.; CASSIDY, J. *et al.* Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. **Ann Oncol**, v. 25, p.1346-55, 2014.

FELDMAN, M.; FRIEDMAN, L.; BRANDT, L. J.; SLEISENGER, M. H.; FORDTRAN, J. S. **Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management**. 9.ed. Philadelphia, Estados Unidos: Saunders Elsevier, v. 2, 2010. 2480 p.

GILL, S.; LOPRINIZ, C.L.; SARGENT, D.J. *et al.* Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? **J Clin Oncol**, v. 22, p. 1797–1806, 2004.

GOLDBERG, R.M.; SARGENT, D. J.; MORTON, R. F. *et al.* A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. **J Clin Oncol**, v. 22, n. 1, p.23-30, 2004.

GRADY, W. M.; PITCHARD, C.C. Molecular alterations and biomarkers in colorectal cancer. **Toxicol pathol**, v. 42, n. 1, p. 124-139, 2014.

HADDAD, L. B. P.; DECIMONI, T. C.; TURRI, J. A. *et al.* Economic evaluations in gastroenterology in Brazil: A systematic review. **World J Gastrointest Pharmacol Ther**, v. 7, n. 1, p. 162-170, 2016.

HAGGAR, F. A.; BOUSHEY, R. P. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival and Risk Factors. **Clin colon Rectal Surg**, v. 22, n. 4, p. 191–197, 2009.

HALLER, D. G.; TABERNERO, J.; MAROUN, J. *et al.* Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. **J Clin Oncol**, v. 29, n.1, p. 1465-1471, 2011.

HERRERA, M.C.; DÍAZ, N.F. Farmacoeconomía. Evaluación de la eficiencia em los tratamientos farmacológicos. **Rev cubana farm**, v. 34, n. 1, p. 63-69, 2000.

HURWITZ, H.; FEHRENBACHER, L.; NOVOTNY, W. *et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. **N Engl J Med**, v. 350, p. 2335–2342, 2004.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **Cancer Incidence and Mortality Worldwide: GLOBOCAN, 2012**. v.1.0, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, 2013.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **World Cancer Report, 2014**. Lyon, France: IARC Press, 2014.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **TNM: classificação de tumores malignos**. 6.ed, Rio de Janeiro: INCA, 2004.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

KATO, K.; INABA, Y.; TSUJI, Y. *et al.* A multicenter phase-II study of 5-FU, leucovorin and oxaliplatin (FOLFOX6) in patients with pretreated metastatic colorectal cancer. **Jpn J Clin Oncol**, v. 41, n.1, p. 63-68, 2011.

KOUROUSSIS, C.; SOUGLAKOS, J.; KAKOLYRIS, S. *et al.* Oxaliplatin in combination with infusional 5-fluorouracil and leucovorin every 2 weeks as I line treatment in patients with advanced colorectal cancer: a phase II study. **Oncology**, v. 61, n. 1, p. 36-41, 2001.

KUEBLER, J. P.; WIEAND, H. S.; O'CONNEL, M. J. *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**, v. 25, n. 16, p. 2198–2204, 2007.

MAINDRAULT-GOEBEL, F.; LOUVET, C.; ANDRÉ, T. *et al.* Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). GERCOR. **Eur J Cancer**, v. 35, n. 9, p. 1338-1342, 1999.

MENDIS, S.; FUKINO, K.; CAMERON, A. *et al.* The availability and affordability of selected essential medicines for chronic diseases in six low- and middle-income countries. **Bull World Health Organ**, v. 85, n. 4, p. 279-288, 2007.

MIDGLEY, R.; KERR, D. Colorectal Cancer. **Lancet**, v. 353, p. 391-399, 1999.

MIWA, M.; URA, M.; NISHIDA, M. *et al.* Design of novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by

enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. **Eur J Cancer**, v. 34, p.1274-1281, 1998.

MOERTEL, C.G.; FLEMING, T.R.; MACDONALD, J.S. *et al.* Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. **N Engl J Med**, v. 322, p. 352–358. 1990.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). Colon cancer Evidence Blocks. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology**. v. 2. 2016.

NEBULONI, D. R.; MAK, M. P.; SOUZA F. H. *et al.* FLOX as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients in the public health system in Brazil: Effectiveness and cost-utility analysis. **Mol Clin Oncol**. 1:175-179, 2013.

NITA, M.E.; SECOLI, S.; SARTI, F. M. *et al.* **Avaliação de tecnologias em saúde**. Porto Alegre: Artmed; 600 p., 2010.

PAIM, J.; TRAVASSOS, C.; ALMEIDA, C. *et al.* The Brazilian health system: history, advances challenges. **Lancet**, v. 377, n. 9779, p. 1778-1797, 2011.

PASETTO, L.M.; JIRILLO, A.; IADICICCO, G. *et al.* FOLFOX versus FOLFIRI: a comparison of regimens in the treatment of colorectal cancer metastases. **Anticancer Res**, v. 25, n. 1B, p. 563-576, 2005.

PETRELLI, N.J.; RUSTUM, Y. M.; BRUCKNER, H.; STABLEIN, D. The Roswell Park Memorial Institute and Gastrointestinal Tumor Study Group phase III experience with the modulation of 5-fluorouracil by leucovorin in metastatic colorectal adenocarcinoma. **Adv Exp Med Biol**, v. 244, p. 143–155, 1988.

POON, M. A.; O'CONNELL, M. J.; MOERTEL, C. G. *et al.* Biochemical modulation of fluorouracil: Evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. **J Clin Oncol**, v. 7, p. 1407–1418, 1989.

POON, M. A.; O'CONNELL, M. J.; WIEAND, H. S. *et al.* Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: Confirmatory Evidence of Improved Therapeutic Efficacy in advanced colorectal cancer. **J Clin Oncol**, v. 9, p. 1967-1972, 1991.

POLLOCK, R. E; DOROSHOW, J. H.; KHAYAT, D.; NAKAO, A.; O'SULLIVAN, B. **UICC manual de oncologia clínica**. 8.ed. São Paulo: Wiley, 2006. 919 p.

PORSCHEN, R.; ARKENAU, H-T, KUBICKA, S. *et al.* Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin: a randomized comparison in metastatic colorectal cancer – a final report of the AIO Colorectal Study Group. **J Clin Oncol**, v. 25, p. 4217-4223, 2007.

ROTHENBERG, M.; OZA, A.; BIGELOW, R. H. *et al.* Superiority of Oxaliplatin and Fluorouracil-Leucovorin Compared With Either Therapy Alone in Patients With Progressive Colorectal Cancer After Irinotecan and Fluorouracil-Leucovorin: Interim Results of a Phase III Trial. **J Clin Oncol**, v. 21, n. 1, p. 2059-2069, 2003.

ROTHENBERG, M. L.; COX, J. V.; BUTTS, C. *et al.* Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus s-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. **Ann Oncol**, v. 19, p. 1720-1726, 2008.

SAAD, E. D.; MALUF, F. C.; HOFF, P. M. **Oncologia em evidência**. São Paulo: Dendrix, 2009. 224 p.

SALTZ, L.B.; COX, J.V.; BLANKE, C. *et al.* CPT11 plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. **N Engl J Med**, v. 343, p. 905-914, 2000.

SALTZ, L.B.; CLARK, S.; DÍAZ-RUBIO, E. *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**, v. 20, n. 26, p. 2013-2019, 2008.

SCHMOLL, H. J.; TABERNERO, J. MAROUN, J. *et al.* Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. **J Clin Oncol**, v. 33, n. 32, p. 3733-3740, 2015.

SCHULLER, J.; CASSIDY, J.; DUMONT, E. *et al.* Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. **Cancer Chemother Pharmacol**, v. 45, n. 4, p. 291-297, 2000.

SHIROIWA, T.; FUKUDA, T.; TSUTANI, K. *et al.* Shiroiwa T, Fukuda T, Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of XELOX for metastatic colorectal cancer based on the NO16966 and NO16967 trials. **Br J Cancer**, v. 101, n. 1, p. 12-18, 2009.

TOURNIGAND, C.; ANDRÉ, T.; ACHILLE, E. *et al.* FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. **J Clin Oncol**, v. 22, n. 2, p. 229-237, 2004.

TWELVES, C.; WONG, A.; NOWACKI, M. P. *et al.* Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. **N Engl J Med**, v. 352, n. 26, p. 2696-704, 2005.

TWELVES, C.; GOLLINS, S.; GRIEVE, R. *et al.* A randomized cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer. **Ann Oncol**, v. 17, p. 249-245, 2006.

UNGARI, A.Q.; PEREIRA, L. R. L.; PERDINÁ, G.S.C. *et al.* Cost Evaluation of Metastatic Colorectal Cancer Treatment in the Brazilian Public Healthcare System. **J Integr Oncol**, v. 4, n. 2, 2015.

VAN CUSTEM, E.; HOFF, P. M.; HARPER, P. *et al.* Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomized, phase III trials. **Br J Cancer**, v. 90, p. 1190–1197, 2004.

XELODA: capecitabina. Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz – CRF-RJ n° 6942. Rio de Janeiro: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2013. Bula de remédio.

YOTHERS, G.; O'CONNELL, M. J.; ALLEGRA, C. J. *et al.* Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. **J Clin Oncol**, v. 28, n. 28, p. 3768-3774, 2011.

CAPÍTULO I

XELOX VERSUS FOLFOX NO TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL: UMA REVISÃO DE ESTUDOS FARMACOECONÔMICOS

Sara C. Boscato¹, Marcia Regina Godoy², Isabela Heineck¹

1. Programa de Pós Graduação em Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS.
2. Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde – IATS.

RESUMO

Introdução: Os gastos federais com assistência oncológica no país aumentaram 26%, passando de R\$ 1,9 bilhão em 2010 para R\$ 2,4 bilhões em 2012. Câncer colorretal (CCR) é o terceiro tumor mais incidente no mundo e o quarto no Brasil. XELOX e FOLFOX são alternativas terapêuticas amplamente utilizadas, especialmente no sistema público de saúde brasileiro, onde anticorpos monoclonais ainda são menos utilizados. O objetivo deste estudo é realizar uma revisão narrativa na literatura científica mundial acerca das análises farmacoeconômicas entre XELOX e FOLFOX no tratamento do CCR. **Metodologia:** Por meio das bases de dados Pubmed, Science Direct e Google Scholar, buscou-se identificar artigos originais, que compararam custos entre XELOX e FOLFOX no tratamento adjuvante e/ou paliativo do CCR; publicados em periódicos entre primeiro de janeiro de 2005 e 31 de dezembro de 2015; disponíveis na íntegra, na língua portuguesa ou inglesa. **Resultados:** 14 estudos satisfizeram os critérios de inclusão: 7 para o tratamento adjuvante e 6 para o tratamento paliativo, entre eles análises de custos, análises de custo minimização e análises de custo efetividade, e ainda uma análise de custo para tratamento de CCR localmente avançado e paliativo. **Discussão:** Todos os estudos da revisão avaliaram custos diretos médicos entre os tratamentos e apontaram XELOX como opção dominante em termos de custo e efetividade, com exceção de um estudo que demonstrou que XELOX foi mais custoso e menos efetivo quando comparado à FOLFOX. **Conclusão:** XELOX é uma terapia menos custosa que FOLFOX, melhora a qualidade de vida dos pacientes, diminui tanto custos de preparação e administração hospitalar, consultas, internações e manejo de eventos adversos, como custos não médicos e custos indiretos. Pesquisas na área da farmacoeconomia no cenário em questão ainda são bastante escassas, contando que os protocolos são amplamente utilizados a nível mundial há diversos anos. É essencial a realização de maior número de estudos a fim de selecionar

terapias de melhor relação custo benefício e aperfeiçoar a alocação dos recursos na oncologia.

Palavras chave: XELOX, FOLFOX, câncel colorretal, farmacoeconomia.

ABSTRACT

Introduction: Federal government expenditures with highly complex cancer care have increased by 26%, from R\$ 1.9 billion in 2010 to R\$ 2.4 billion in 2012. Colorectal cancer (CRC) is the third most incident tumor in the world and the fourth in Brazil. XELOX and FOLFOX are widely used therapeutic alternatives, especially in the Brazilian public health system, where monoclonal antibodies are still less widely used. The objective of this study is to conduct a narrative review in the scientific literature about pharmacoeconomic analyzes of XELOX *versus* FOLFOX in the treatment of colorectal cancer. **Methodology:** Through the Pubmed, Science Direct and Google Scholar databases, original articles were identified, that compared costs between XELOX and FOLFOX in the adjuvant and/or palliative treatment of CRC; published in periodicals between January 1, 2005 and December 31, 2015; available in Portuguese or English. **Results:** 14 studies that met the inclusion criteria were identified: 7 for adjuvant setting and 6 for palliative setting, including cost analyzes, cost minimization and cost-effectiveness analyzes, as well as a cost analysis for locally advanced and palliative CRC treatment. **Discussion:** All review studies assessed direct medical costs between treatments and pointed to XELOX as a dominant option in terms of cost and effectiveness, except for one study that demonstrated that XELOX was more costly and less effective when compared to FOLFOX. **Conclusion:** XELOX is a less costly therapy than FOLFOX, improves the quality of life of patients, reduces costs of hospital preparation and administration, consultations, hospitalizations and management of adverse events, as well as non-medical costs and indirect costs. Research in the area of pharmacoeconomics in this scenario is still very limited, especially because the protocols have been widely used worldwide for several years. More studies are essential in order to select cost-effective therapies and to improve the allocation of resources in oncology.

Key words: XELOX, FOLFOX, Colorectal cancer, pharmacoeconomics.

INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas estão destacadas nas estatísticas de morbidade e mortalidade em âmbito mundial e as novas tecnologias na área da oncologia causam impacto bastante relevante na prática médica. Diante deste cenário é inevitável o questionamento do financiamento do cuidado, da otimização dos recursos e das novas tecnologias disponíveis (NITA *et al.*, 2010).

No Brasil o investimento do governo federal no tratamento de pacientes com câncer triplicou. Em 2009, foi gasto R\$ 1,4 bilhão para o atendimento de quimioterapia e radioterapia na rede pública. Em 1999 - quando o atual formato de procedimentos oncológicos foi implantado – foram R\$ 470,5 milhões (INCA, 2010). Mais recentemente, segundo o Ministério da Saúde, os gastos do governo federal com assistência oncológica de alta complexidade aumentaram 26%, passando de R\$ 1,9 bilhão em 2010 para R\$ 2,4 bilhões em 2012 (BRASIL, 2012).

Para contornar este contexto faz-se necessário alocar os recursos de modo mais eficiente, sobretudo em um país em que, atualmente, cerca de 145 milhões de brasileiros dependem exclusivamente do Sistema Único de Saúde (SUS), e, no caso do tratamento do câncer, pacientes que tem acesso ao sistema privado também recorrem ao SUS (NITA *et al.*, 2010).

O câncer de cólon e reto (câncer colorretal [CCR]) evolui a partir de pólipos adenomatosos ou adenomas pré-existentes no intestino grosso. Estas lesões são comuns e estima-se que cerca de 5% dos pólipos adenomatosos tornam-se malignos, o que pode levar de 5 à 10 anos para acontecer (MIDGLEY & KERR, 1999). Segundo estimativas globais, o CCR é terceiro tumor mais incidente e a quarta causa de morte por câncer no mundo, sendo o terceiro mais incidente em homens e o segundo em mulheres (IARC, 2014; FELDMAN *et al.*, 2010; IARC, 2013). No Brasil, é o quarto tumor mais incidente, com 34 mil novos casos estimados para 2016, segundo as últimas estimativas do Ministério da Saúde de 2014 (INCA, 2015).

Os regimes que contém fluorouracila, leucovorin e oxaliplina (FOLFOX) e capecitabina e oxaliplina (XELOX) são alternativas amplamente estudadas, com comprovada equivalência terapêutica que podem ser usadas tanto para o tratamento adjuvante como metastático do CCR (ROTHENBERG *et al.* 2008; CASSIDY *et al.*, 2006; ARKENAU *et al.*, 2008; SCHMOLL *et al.*, 2014; PECTASIDES *et al.*, 2015), já

que na rede pública ainda não é incorporado o uso da terapia alvo com anticorpos monoclonais (BRASIL, 2013; BRASIL, 2014; BRASIL, 2015).

A avaliação de tecnologias em saúde é um processo sistemático pelo qual se fornece aos tomadores de decisão, informações sobre o potencial impacto e as consequências econômicas de determinadas tecnologias, que são definidas como todo e qualquer método utilizado para promover a saúde, impedir a morte, tratar doenças e melhorar a reabilitação ou cuidado do indivíduo ou da população. A economia da saúde e a medicina baseada em evidências são metodologias que agregam critérios objetivos a esse processo (NITA *et al.*, 2010).

Farmacoeconomia é a avaliação econômica de um medicamento, a qual compreende a identificação, descrição, quantificação e análise dos custos de uma terapia farmacêutica na perspectiva dos sistemas de assistência à saúde, paciente e sociedade, de modo a verificar se o benefício adicionado por esta terapia compensa o custo extra (NITA *et al.*, 2010; RASCATI, 2010).

Estudos farmacoeconômicos constituem-se de um importante instrumento para o Sistema Único de Saúde (SUS), nos processos de decisão sobre a incorporação de tecnologias e a alocação de recursos em saúde, auxiliando na seleção das intervenções mais efetivas por menor custo e agregando elementos para aprimoramento das políticas de saúde, aumentando assim a eficiência e a efetividade dos serviços e a qualidade do cuidado prestado (BRASIL, 2009; ÁLVAREZ, 2012).

O objetivo principal deste estudo é realizar uma revisão narrativa, a fim de identificar os estudos farmacoeconômicos disponíveis na literatura, que tenham sido realizados comparando diretamente os custos de XELOX e FOLFOX, no tratamento adjuvante e/ou paliativo do câncer colorretal.

METODOLOGIA

Busca na literatura científica foi conduzida nas bases de dados Pubmed - Medline, Science Direct e Google Scholar. A combinação dos descritores utilizados compreenderam termos MeSH (*Medical Subject Headings*) e palavras texto: “oxaliplatin”, “capecitabine”, “colon cancer”, “colorectal cancer”, “XELOX”, “FOLFOX”, “costs”, “costs and cost analysis”, “economic evaluation”, “pharmacoeconomics”,

“cost-effectiveness analysis”, “cost-minimization analysis”, “cost-benefit analysis”, “cost-utility analysis”.

Os critérios de inclusão para seleção dos artigos foram:

- Comparação de custos entre os protocolos XELOX e FOLFOX no tratamento adjuvante e/ou paliativo do CCR;
- Artigos originais publicados em periódicos científicos entre primeiro de janeiro de 2005 e 31 de dezembro de 2015;
- Artigos disponíveis na íntegra, na língua portuguesa ou inglesa.

Uma busca secundária foi conduzida por meio de uma revisão nas referências dos artigos encontrados para identificação de outros possíveis estudos a serem incluídos na revisão narrativa.

RESULTADOS

Dos 244 estudos identificados nas bases de dados, por meio dos descritores pré estabelecidos, 69 estavam disponíveis apenas no formato de resumo, tendo sido apresentados em congresso. Do restante, apenas 39 potenciais artigos foram analisados, pois eram estudos originais, disponíveis na íntegra e que satisfaziam os critérios de inclusão.

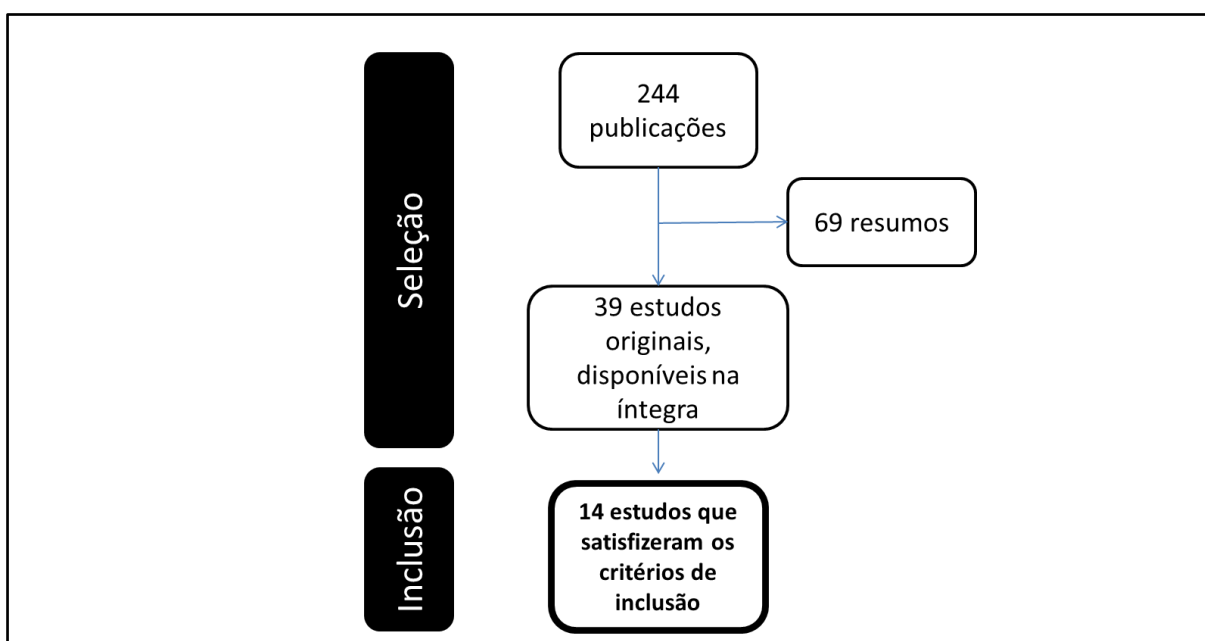


Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos

Foram identificados 14 estudos que realizaram efetivamente uma avaliação e comparação de custos entre os protocolos XELOX e FOLFOX no tratamento adjuvante ou paliativo do CCR, os quais foram publicados entre os anos de 2008 e 2015.

No âmbito do cenário de tratamento adjuvante, foram verificados estudos de análise de custo minimização (ACM) (MANIADAKIS *et al.*, 2009; ATINI *et al.*, 2012; XIE *et al.*, 2013; HO *et al.*, 2015), análises de custo efetividade (ACE) (WEN F, *et al.*, 2014; SONI *et al.*, 2015) e uma análise de custos (VAN GILLS *et al.*, 2013). Para o cenário de tratamento paliativo também foram identificados estudos de custo minimização (PERROUCHEAU *et al.*, 2010; TSE *et al.*, 2011; TRAN *et al.*, 2013), um estudo de custo efetividade (SHIROIWA *et al.*, 2009) e outras análises de custos (CAPONERO *et al.*, 2008; UNGARI *et al.*, 2015). Houve ainda uma análise de custos que avaliou os protocolos no tratamento adjuvante e também paliativo (CHU *et al.*, 2010).

Tratamento Adjuvante

Em 2009, MANIADAKIS e colaboradores realizaram uma análise econômica complementar a um ensaio clínico, sob diferentes perspectivas na Grécia. Pacientes com CCR estágio II ou III, já operados, receberam XELOX ou FOLFOX6 como tratamento adjuvante. Como não houve diferença na sobrevida entre os dois tratamentos, uma análise de custo minimização foi conduzida. Além dos custos diretos médicos, foram avaliados custos das viagens dos pacientes ao hospital e custo de perda de produtividade. Os autores estimaram um custo total de € 16.240,00 com o uso de FOLFOX6 e € 12.617,00 com XELOX para a perspectiva do fundo de saúde pública. Uma diferença de €3.623,00, favorecendo o protocolo XELOX por utilizar menos recurso do hospital como de preparação de medicação, internação e menos uso de eritropoietina (MANIADAKIS *et al.*, 2009). Conclusões similares foram observadas na Itália, por ATINI e colaboradores, em 2012, que verificaram custos envolvidos no uso de XELOX em relação a FOLFOX4 para tratamento adjuvante do CCR estágio III, a partir de dados coletados retrospectivamente em um hospital. Custo total do tratamento para XELOX e FOLFOX4 foi de € 9.814,68 e € 28.438,08, respectivamente. XELOX demonstrou uma redução de 30% dos custos atribuída a menor tempo despendido pela equipe

na preparação e administração do regime e também na colocação de cateter, na hospitalização e manejo destes pacientes. A economia foi de aproximadamente € 1.400,00 por ciclo de tratamento, por paciente. Além disso, os autores destacam a melhora na qualidade de vida e no impacto físico e psicológico do paciente como prováveis benefícios adicionais do uso do XELOX, já que o paciente passa menos tempo no hospital (ATINI *et al.*, 2012).

XELOX e FOLFOX4 também foram comparados em termos de custos diretos médicos, manejo de eventos adversos e custos para a sociedade, por meio de dados retrospectivos de 100 pacientes chineses submetidos ao tratamento adjuvante do câncer de cólon estágio III. O custo total do tratamento com XELOX (US\$ 18.495,00) foi 86,6% do custo do tratamento com FOLFOX4 (USD\$ 21.352,68). A incidência de eventos adversos grau $\frac{3}{4}$ foi menor para XELOX (13,4% versus 27,2%) o que ocasionou custo adicional de USD\$ 668,97 para manejo de pacientes que utilizaram FOLFOX4. A economia total foi de USD\$ 2.857,68 por paciente (XIE *et al.*, 2013).

Na Holanda, uma análise de custos utilizando dados “de mundo real”¹ de 391 pacientes foi conduzida retrospectivamente para avaliar o custo de quatro protocolos de tratamento para câncer de cólon estágio III, em 2013. O custo total do tratamento foi de €27.446,00 para FOLFOX e €14.783,00 para XELOX. Os autores atribuíram o alto custo dos medicamentos, administração intravenosa e principalmente as internações hospitalares, como importantes geradores de custo para o FOLFOX quando comparados à XELOX, demonstrando que XELOX é uma opção dominante em termos de custo e comodidade para o paciente. (VAN GILS *et al.*, 2013). O estudo, no entanto, não faz referência ao tipo do regime FOLFOX.

O primeiro estudo a comparar a relação de custo-efetividade entre XELOX e FOLFOX4 foi realizado na China, em 2014, levando em consideração os achados dos estudos clínicos randomizados (ECRs) MOSAIC e XELOXA. FOLFOX4 demonstrou aumento da sobrevida livre de progressão (*progression free survivor - PFS*) no estudo MOSAIC, quando comparado à 5FU/LV. O estudo XELOXA demonstrou aumento da PFS para XELOX quando comparado a 5FU/LV, até então o tratamento adjuvante padrão para o CCR. Assim, baseados também nas diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, 2011, dos Estados Unidos,

¹ Dados ou evidências “de mundo real” são provenientes de estudos ou experimentos pragmáticos. Evidências obtidas “na vida real”, contrárias àquelas obtidas em ECRs (BRASIL, 2014b).

onde estes protocolos foram considerados tratamento adjuvante padrão para o CCR, uma análise de custo efetividade foi conduzida utilizando dados clínicos dos dois ECRs sob a perspectiva do hospital e da sociedade chinesa. O custo total de seis meses de tratamento para um paciente com FOLFOX4 foi de USD\$ 19.884,96 e com XELOX de USD\$ 18.113,25. Assim como no estudo de XIE e colaboradores, 2013, o custo total de XELOX também representou 86,6% do custo de FOLFOX4. O custo incremental por QALY (*quality-adjusted life years*) foi de USD\$ 8.047,30 para XELOX e USD\$ 8.948,28 para FOLFOX4, demonstrando diferença de USD\$ 900,98 a mais por anos de vida ajustados à qualidade para FOLFOX4. Assim, XELOX fornece um tratamento adjuvante mais custo efetivo para os pacientes na perspectiva tanto do hospital como para a sociedade (WEN *et al.*, 2014).

Também baseado em uma análise indireta de XELOX e FOLFOX a partir dos ECRs MOSAIC e XELOXA, HO *et al.*, 2015, no Canadá, concluíram que ambos protocolos são similares em termos de efetividade, justificando assim uma análise farmacoeconômica de custo-minimização. A partir de dados de pacientes de três estudos clínicos distintos, e da perspectiva do sistema público de saúde bem como da sociedade, foram calculados custos diretos médicos (custos de preparo e administração da quimioterapia, do tratamento de eventos adversos, custo do médico, farmacêutico e enfermeiro, custo do cateter) para 24 semanas, ou seis meses, de tratamento com XELOX ou mFOLFOX6. O custo total para a fonte pagadora foi de CAD\$ 28.484,00 para XELOX e CAD\$ 33.823,00 para mFOLFOX6, resultando em uma economia de CAD\$ 5.339,00 por paciente quando utilizado XELOX. Foi também percebida economia na perspectiva social de tempo e gastos com locomoção de CAD\$ 6.080,00 por paciente. O custo com hospitalizações decorrentes de eventos adversos também foi maior com o uso de mFOLFOX6 (CAD\$ 3.163,00) comparado a XELOX (CAD\$ 2.172,00). O uso do cateter para infusão também foi avaliado demonstrando maior custo para mFOLFOX6, uma diferença de CAD\$ 1.563,00 a mais que para XELOX, já que para o primeiro todos os pacientes requerem seu uso (HO *et al.*, 2015).

O único estudo do tipo ACE a utilizar dados “de mundo real” foi conduzido nos Estados Unidos e avaliou todos os regimes de tratamento adjuvante para CCR estágio III, utilizados em um centro médico por 356 pacientes. Os regimes mais utilizados (5FU/LV, capecitabina, FOLFOX4, FOLFOX6 e XELOX) foram comparados em termos de efetividade, através da sobrevida global observada em

um horizonte de tempo de cinco anos, e dados de utilidade foram retirados da literatura. Custos foram comparados em quatro categorias referentes à quimioterapia, complicações agudas, complicações crônicas e custos de vigilância. Ao contrário dos resultados demonstrados por outras análises econômicas prévias, SONI e colaboradores (2015) encontraram um custo total de USD\$ 19.905,87 para FOLFOX e USD\$ 18.022,08 para XELOX, com QALYs de 3,46 e 3,24, respectivamente. Assim, o regime FOLFOX foi dominante em termos de custo efetividade em relação ao XELOX (SONI *et al.*, 2015).

Tratamento Paliativo

No cenário metastático do câncer colorretal, o estudo publicado em 2009 por SHIROIWA e colaboradores, comparou os custos associados ao tratamento paliativo com XELOX e FOLFOX4 através de uma ACE. Baseado nos resultados dos ensaios clínicos NO16966 e NO16967, os autores analisaram somente os custos diretos médicos uma vez que a perspectiva do estudo foi de uma fonte pagadora no Japão. Concluiu-se que XELOX é superior à FOLFOX4 em termos de efetividade e custos, tanto em primeira (€ 18.300,00 *versus* € 21.300,00) como em segunda linha (€ 12.600,00 *versus* € 14.900,00), respectivamente. A efetividade foi medida em dias de sobrevida livre de progressão de doença e dias de sobrevida livre de progressão de doença ajustados pela qualidade. Para tal, dados de sobrevida foram extraídos dos ECRs e dados de utilidade foram determinados através de uma pesquisa online, da população japonesa em geral, pelo método de permuta com tempo (*time trade off*). O protocolo XELOX apresentou menor custo e maior QALY em relação ao uso de FOLFOX4, em (SHIROIWA *et al.*, 2009).

Em um ECR francês, o ML16987, foi demonstrado a não inferioridade de XELOX quando comparado a FOLFOX6 em termos de eficácia e segurança para o CCRm. PERROCHEAU e colaboradores (2010) então conduziram uma ACM na perspectiva do seguro de saúde francês. Os custos diretos médicos, como de aquisição dos medicamentos e hospitalares como de administração dos protocolos e manejo de eventos adversos graves de 143 pacientes que utilizaram XELOX e 139 que utilizaram FOLFOX6 foram analisados. O custo total do tratamento da doença foi consideravelmente menor com XELOX (€ 12.918,00) do que com FOLFOX6 (€ 17.229,00) permitindo uma economia de € 4.308,00 por paciente, além de reduzir o

tempo de hospitalização em até 6,3 dias. Os autores concluem que XELOX diminui os gastos com medicamentos e com número de hospitalizações e consequentemente gastos hospitalares (PERROCHEAU *et al*, 2010).

Conclusões similares foram observadas nos Estados Unidos por CHU e colaboradores em 2013, que realizaram uma análise de custos entre capecitabina e 5FU/LV em monoterapia e entre suas combinações com oxaliplatina (XELOX e FOLFOX) baseados em dados de pacientes do seguro privado da saúde suplementar. O estudo incluiu tanto dados do tratamento adjuvante, no caso estádio localmente avançado, como paliativo do CCR. Os custos diretos médicos incluindo custos de aquisição e administração dos quimioterápicos e tratamento das complicações, foram avaliados por mês de tratamento. A amostra envolveu 263 pacientes tratados com XELOX e 526 com FOLFOX. Os resultados demonstraram que os custos médicos totais com XELOX foram 20% menores do que com o uso de FOLFOX (USD\$ 11.436,00 e USD\$ 14.320,00 respectivamente), por paciente, por mês de tratamento. No entanto, o estudo não fez distinção dos custos estimados entre o tratamento de pacientes com CCR localmente avançado (adjuvante) e metastático (paliativo). Os autores também citam que, embora capecitabina apresente maior custo de aquisição, o custo geral com FOLFOX é maior em função dos custos associados à administração dos protocolos e manejo das complicações resultantes dos tratamentos (CHU *et al.*, 2010). Os autores não fazem referência ao tipo de regime FOLFOX verificado.

O estudo de TSE *et al*, realizado em Hong Kong, desenvolveu uma ACM com dados retrospectivos de pacientes tratados com XELOX ou FOLFOX4 (30 em cada braço) entre 2004 e 2008. A análise foi realizada sob a perspectiva de um plano de saúde e da perspectiva social. O número de hospitalizações para administração dos protocolos foi de até três vezes maior para FOLFOX4 do que para XELOX (33,2 dias e 10,3 dias) e o custo final do tratamento foi 43% mais caro para o mesmo (USD\$ 22.169,00 contra USD\$ 16.410,00). Concluiu-se que, apesar de XELOX apresentar custo de aquisição 64% maior que FOLFOX4, continua sendo uma opção mais custo efetiva para a perspectiva analisada quando se observam todos os gastos envolvidos no tratamento (TSE *et al.*, 2011).

Também baseados nos dados dos pacientes incluídos nos estudos NO16966 e NO16967, TRAN e colaboradores (2013) realizaram uma ACM na perspectiva do governo australiano. O mesmo foi observado para o protocolo

XELOX quando este foi comparado ao regime mFOLFOX6 no tratamento de primeira e segunda linha do CCRm, nos âmbitos público e privado, mostrou-se menos dispendioso. XELOX economizou uma média de USD\$ 9.110,00 em primeira linha e USD\$ 7.113,00 em segunda linha. Os autores verificaram que o gasto com a aquisição dos medicamentos componentes dos protocolos foi 25% mais alto para XELOX do que para mFOLFOX6, enquanto os gastos com administração dos protocolos foram 84% maiores para mFOLFOX6. Assim, XELOX mostrou provocar economia de custo em primeira e segunda linha de tratamento do CCRm. (TRAN *et al.*, 2013).

No âmbito nacional, apenas dois estudos avaliaram custos de XELOX e FOLFOX no tratamento do câncer colorretal metastático. Em 2008, CAPONERO e colaboradores (2008), através de um consenso estabelecido por um painel Delphi, que incluiu especialistas de todo país, determinou os seis regimes utilizados em primeira linha para CCRm e os recursos envolvidos. Os autores consideraram na análise os custos diretos médicos, como de medicamentos quimioterápicos e concomitantes, dispositivos de acesso venoso central e procedimentos diagnósticos, os quais foram extraídos de bases de dados públicas, lista nacional de preços e também em questionários do painel Delphi. Dos 6 regimes analisados (FOLFOX4, FOLOX6, XELOX, XELIRI, FOLFIRI e FLOX) FOLFOX6 teve o maior custo total estimado, para 6 meses de tratamento (R\$ 95.341,99), incluindo também custos com as principais complicações decorrentes do tratamento. Os resultados indicaram que os protocolos XELOX (R\$ 55.846,93) e XELIRI (R\$ 47.186,84) são menos custosos do que aqueles que requerem infusão intravenosa de 5FU/LV, sugerindo que, em particular, XELOX pode tornar-se uma opção atrativa para tratamento em primeira linha dos pacientes com CCRm no Brasil (CAPONERO *et al.*, 2008).

Mais recentemente, UNGARI e colaboradores (2015) avaliaram o custo do tratamento de pacientes com CCRm para o sistema público de saúde. Os autores conduziram um estudo de custo do tratamento da doença, onde os custos diretos médicos de 10 regimes de tratamento utilizados pelos pacientes no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, entre 2009 e 2013, foram estimados. Através da abordagem de microcusteio, os autores determinaram o custo por ciclo de tratamento e custo total por paciente, avaliando os custos de medicamentos, exames laboratoriais e de imagem, preparação pela farmácia e administração pela enfermagem. Resultados demonstraram que os regimes que

incluem terapia com anticorpo monoclonal são os mais dispendiosos. Dos 10 protocolos analisados, os autores concluem que o reembolso realizado pelo sistema público de saúde às instituições via tabela APAC – Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade – para tratamento paliativo do CCRm, não cobrem os custos do tratamento mensal com anticorpos monoclonais e regimes como FOLFIRI (R\$ 2.164,00 por ciclo) e mFOLFOX6 (R\$ 2.137,00 por ciclo). No entanto, XELOX (R\$ 2.064,08 por ciclo) é uma opção que se encaixa no valor de reembolso mensal estabelecido de R\$ 2.224,00 (UNGARI *et al.*,2015).

A fim de comparar os resultados dos estudos de maneira mais clara, observa-se a Tabela 1, onde os custos para os regimes XELOX e FOLFOX foram atualizados para unidade monetária dólar americano (USD), para o ano de 2017.

Tabela 1 – Comparação entre os 14 estudos farmacoeconômicos da revisão.

Cenário de tratamento	Autor	Ano	Regime XELOX	Regime FOLFOX	Custo tratamento XELOX	Custo tratamento FOLFOX
Adjuvante	Maniadakis	2009	XELOX	FOLFOX6	\$20,135.58	\$25.917,56
	Atini	2012	XELOX	FOLFOX4	\$13,532.38	\$39,210.16
	Xie	2013	XELOX	FOLFOX4	\$19,429.92	\$22,432.06
	Van Gils	2013	XELOX	FOLFOX*	\$20,506.18	\$38,071.61
	Wen	2014	XELOX	FOLFOX4	\$18,725.12	\$20,556.68
	Ho	2015	XELOX	mFOLFOX ₆	\$25,320.17	\$30,066.15
	Soni	2015	XELOX	FOLFOX4 e FOLFOX6	\$18,608.78	\$20,553.90
Paliativo	Shiroiwa	2009	XELOX	FOLFOX4	\$29,205.13 **	\$33,992.86 **
	Perroucheau	2010	XELOX	FOLFOX6	\$20,770.39	\$27,701.90
	Chu	2010	XELOX	FOLFOX*	\$12,835.08	\$16,071.91
	Tse	2011	XELOX	FOLFOX4	\$17,854.03	\$24,119.81
	Tran	2013	XELOX	mFOLFOX ₆	\$21,443.48 **	\$31,154.17 **
	Caponero	2008	XELOX	FOLFOX6	\$35,662.86	\$60,884.10
	Ungari	2015	XELOX	mFOLFOX ₆	\$4,811.79	\$9,963.95

*estudo não faz referência ao tipo de regime FOLFOX

**custo em primeira linha de tratamento.

DISCUSSÃO

A presente revisão agrega os principais resultados dos estudos farmacoeconômicos que avaliaram XELOX e FOLFOX no tratamento do CCR, mundialmente, nos últimos 10 anos.

O tratamento adjuvante padrão para câncer colorretal era realizado com o uso de 5FU/LV até a condução do estudo clínico MOSAIC (ANDRÉ *et al.*, 2004), em 2004, o qual comprovou que o uso de FOLFOX4 aumenta significativamente a sobrevida livre de doença e a sobrevida global dos pacientes com CCR estágio II ou III. Em 2011 o estudo clínico NO16968 demonstrou que XELOX aumenta a taxa de sobrevida livre de doença e sobrevida global em até 77%, quando comparado a 5FU/LV (HALLER *et al.*, 2011). Assim, mais tarde, a NCCN – *National Comprehensive Cancer Network* – Rede Nacional Abrangente de Câncer, que desenvolve e mantém as diretrizes para o tratamento do câncer, determinou FOLFOX4 e XELOX como tratamentos adjuvantes padronizados para o câncer colorretal (NCCN, 2013). Somente em 2015, PECTASIDES e colaboradores demonstraram que mFOLFOX6 e XELOX são igualmente efetivos como tratamento adjuvante para câncer colorretal estágio II e III. De qualquer forma, antes mesmo do estudo de Pectasides, XELOX e FOLFOX já eram utilizados como alternativas para adjuvância no tratamento do CCR, como evidenciado pelos estudos farmacoeconômicos desta revisão (MANIADAKIS *et al.*, 2009; ATINI *et al.*, 2012; XIE *et al.*, 2013; HO *et al.*, 2015; VAN GILLS *et al.*, 2013; WEN *et al.*, 2014; SONI *et al.*, 2015).

Custos diretos médicos (gastos diretamente ligados aos tratamentos como medicamentos, materiais, infusão, internação) foram analisados em todos os estudos para adjuvância e custos diretos não médicos (transporte, alimentação) e custos indiretos (perda de produtividade) foram levados em consideração em algumas das análises (MANIADAKIS *et al.*, 2009; XIE *et al.*, 2013; WEN *et al.*, 2014; HO *et al.*, 2015). Evidenciou-se que o tempo e o gasto com o deslocamento em decorrência do tratamento é maior para o paciente quando em uso de FOLFOX resultante do maior número de visitas ao serviço.

Quatro estudos (MANIADAKIS *et al.*, 2009; ATINI *et al.*, 2012; XIE *et al.*, 2013; HO *et al.*, 2015), utilizaram a abordagem da análise de custo minimização

para avaliar os custos entre os protocolos, assumindo efetividade equivalente e comparando apenas os custos entre as alternativas.

Uma das duas análises de custo efetividade, ao contrário de todos os outros estudos, demonstrou que XELOX foi mais custoso e menos efetivo quando comparado à FOLFOX (SONI *et al.*, 2015). Esta discrepância pode ser explicada pelo custo até oito vezes maior da capecitabina em relação ao de 5FU nos Estados Unidos, conforme apontado no estudo de XIE e colaboradores (2013). Outra provável explicação para a diferença encontrada por SONI e colaboradores (2015), é de que a aderência ao tratamento com capecitabina possa ter afetado a efetividade, uma vez que o estudo usa dados “de mundo real”, bastante diferentes daqueles observados em ECRs, aonde os pacientes são acompanhados com maior imediação. Além disso, os autores assumiram que todos os pacientes utilizando XELOX receberam implante de cateter venoso central, o que nem sempre é verdadeiro, porém gera elevação do custo final, como apontado por eles mesmo. O menor número de pacientes no grupo recebendo XELOX e o fato de serem mais velhos e de apresentarem maior número de comorbidades, também pode ter afetado o resultado (SONI *et al.*, 2015).

Custos como os de administração quimioterápica, hospitalização, manejo de eventos adversos e uso de acesso venoso central foram os fatores mais citados como influenciadores diretos no aumento do gasto com o uso do protocolo FOLFOX (MANIADAKIS *et al.*, 2009; ATINI *et al.*, 2012; XIE *et al.*, 2013; VAN GILLS *et al.*, 2013; WEN *et al.*, 2014; HO *et al.*, 2015).

Contraditório ao cenário adjuvante, no tratamento metastático XELOX e FOLFOX4 foram submetidos à comparação direta em ensaio clínico randomizado ainda em 2008. Os estudos NO16966 e NO16967 demonstraram a não inferioridade de XELOX em primeira e segunda linha de tratamento do CCRm (SALTZ *et al.*, 2008), (ROTHENBERG *et al.*, 2008). XELOX mostrou-se não inferior ao regime FOLFOX6, na primeira linha do CCRm, em termos de eficácia e segurança (DUCREUX *et al.*, 2011).

Custos diretos não médicos como de locomoção e tempo gasto para tratamento com ambos os regimes foram avaliados em apenas um dos estudos (TSE *et al.*, 2011) que concluiu que XELOX é uma opção de menor custo na perspectiva social. Todos os estudos inclusos na revisão analisaram custos diretos médico e os compararam entre os protocolos. O valor da aquisição da capecitabina

foi bastante citado como fator importante no aumento dos gastos com XELOX, porém não culminou na superação dos gastos decorrentes da administração, hospitalização e manejo de eventos adversos da utilização de FOLFOX (PERROUCHEAU *et al.*, 2010; TRAN *et al.*, 2013; SHIROIWA *et al.*, 2009; CAPONERO *et al.*, 2008; UNGARI *et al.*, 2015; CHU *et al.*, 2010).

Para avaliar a qualidade de vida dos pacientes, a análise de custo efetividade de SHIROIWA e colaboradores (2009) estimou os escores de utilidade para os tratamentos em primeira e segunda linha do CCRm com e sem eventos adversos, para cada alternativa, concluindo que os pacientes preferem a terapia oral à intravenosa ao se considerarem ambos anos de vida ganhos e a utilidade deste tempo (SHIROIWA *et al.*, 2009).

Com referência aos estudos em nível nacional, apenas dois estudos foram identificados (CAPONERO *et al.*, 2008) (UNGARI *et al.*, 2015), o que demonstra a insuficiência de pesquisas que comparem economicamente estes dois protocolos terapêuticos na realidade do país. Ambos os estudos caracterizam-se por análises de custo (um deles custo da doença (UNGARI *et al.*, 2015)), que avaliaram o cenário metastático do CCR comparando custos de diversos protocolos, dentre os quais XELOX e FOLFOX. Na análise de CAPONERO e colaboradores (2008), o consenso atingido através do painel Delphi incluiu oncologistas do serviço público e privado, que determinaram frequência e uso dos recursos sem distinguir ambos os serviços. Base de dados pública foi consultada para alguns recursos, revistas e tabelas de preços para os medicamentos, o uso de equipamentos foi determinado pelos oncologistas e as taxas hospitalares foram baseadas em um estudo secundário de custos hospitalares. A variação da natureza das fontes de dados utilizadas fornece impressão duvidosa quanto à perspectiva do estudo e representatividade dos resultados, além disso o método Delphi oferece resultados menos precisos do que os obtidos através da coleta de dados em prontuários ou observação direta. Conquanto no estudo de UNGARI e colaboradores (2015), a perspectiva analisada foi claramente declarada como a do sistema público de saúde, aonde foram utilizados dados “vida real” dos pacientes atendidos em um hospital de São Paulo.

TORRES e colaboradores (2010) investigaram as tendências na taxa de internação de pacientes com diagnóstico de CCR no Brasil entre 1996 e 2008, no Sistema Único de Saúde (SUS), bem como seu impacto econômico. As admissões hospitalares aumentaram 173% de 1996 para o ano de 2008, enquanto que os

encargos totais ajustados à inflação atribuível passaram de USD\$ 16,5 milhões para USD\$ 33,5 milhões (aumento de 103%), demonstrando o aumento significativo do impacto econômico da doença em nosso país.

Uma revisão sistemática sobre as avaliações econômicas na área de gastroenterologia no país foi realizada entre os anos de 1980 e 2013 por HADDAD e colaboradores, em 2016. Os autores identificaram 40 estudos econômicos na área, dos quais cinco eram avaliações econômicas em oncologia: uma relacionado ao câncer esofágico e quatro ao câncer colorretal. Além do estudo de TORRES e colaboradores (2010), citado anteriormente, os outros três estudos tratavam-se de avaliações econômicas sobre CCRm. Um destes foi uma análise de custo que comparou os protocolos de primeira linha de tratamento concluindo que os regimes contendo capecitabina, especialmente capecitabina mais oxaliplatina (XELOX), são menos custosos do que aqueles contendo 5FU/LV (CAPONERO *et al.*, 2008). O segundo foi um estudo de custo efetividade que comparou o protocolo FOLFOX seguido de FOLFIRI verso 5FU/LV seguido de irinotecano (CARVALHO *et al.*, 2012) e o último uma análise de custo-utilidade comparando um regime de 5FU/LV e oxaliplatina (mFLOX) com mFOLFOX6, que demonstrou maior ganho de qualidade de vida por um menor custo, para a opção mFLOX (NEBULONI *et al.*, 2013).

No âmbito da adjuvância do CCR, um estudo realizado por PROLLA e colaboradores (2010), foi apresentado em formato de pôster em Congresso da ISPOR- *International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, porém não fora publicado na íntegra. O estudo trata-se de uma análise de custo minimização entre os protocolos XELOX e FOLFOX4 em estágio III, na perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro (PROLLA *et al.*, 2010). O mesmo observou-se em 2008, onde o custo minimização de XELOX e FOLFOX6 foi avaliado para a primeira linha de tratamento do CCRm no setor privado (CAPONERO *et al.*, 2008). Ambos demonstraram que XELOX é uma alternativa de menor custo, conforme evidenciado.

Considerando os estudos da presente revisão, é importante indicar que dentre os 14 artigos incluídos, oito demonstram evidências de conflito de interesse, seja pela relação de parceria declarada ou até mesmo pelo financiamento da pesquisa advindos da indústria farmacêutica. Essa relação foi exclusivamente percebida para a fabricante do medicamento capecitabina, o que deve ser levado

em consideração, pois pode representar poderoso viés nos resultados obtidos, já que a grande maioria demonstrou resultado favorável a esta.

CONCLUSÃO

Com exceção de um estudo, os estudos farmacoeconômicos analisados evidenciaram que XELOX é uma terapia menos custosa que FOLFOX, que parece melhorar a qualidade de vida dos pacientes, relacionado à comodidade da administração dos medicamentos, diminuir os custos médicos relacionados à preparação e administração hospitalar, consultas médicas, internações e manejo de eventos adversos, bem como os custos não médicos e os custos indiretos.

De modo geral as publicações na literatura científica de análises farmacoeconômicas entre XELOX e FOLFOX são escassas, considerando que a farmacoeconomia surgiu há muitos anos em países desenvolvidos, e os protocolos são utilizados desde a década de 90 e sua comprovação de equivalência terapêutica ainda em 2008. Pode-se perceber que, mesmo com os estudos nacionais cujas avaliações econômicas verificaram as terapias para tratamento metastático do CCR (CAPONERO *et al.*, 2008) (UNGARI *et al.*, 2015), uma análise farmacoeconômica de custo minimização apropriada e, que compare os protocolos XELOX e mFOLFOX6 na adjuvância, e no âmbito do sistema público de saúde, ainda não fora realizada.

Com o surgimento de novos medicamentos antineoplásicos e o aumento gradativo de gastos com tratamento oncológico no país, é imprescindível a condução de avaliações econômicas que permitam estimar e conhecer os custos reais e impacto consequentes de cada escolha terapêutica e que possam servir como norteadoras para tomada de decisão na alocação dos recursos em saúde. Tais análises possibilitam verificar a magnitude de quão efetiva uma terapia deve ser, a ponto de justificar o seu muitas vezes, alto custo atribuído.

O resultado desta revisão demonstra a necessidade da expansão de estudos farmacoeconômicos entre as alternativas oncológicas, em especial em nível do sistema público brasileiro, que possui recursos finitos e necessita garantir melhor aplicabilidade dos recursos em saúde a serem investidos no setor público.

REFERÊNCIAS

- ÁLVAREZ, J. S. **Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitárias**. Principios, métodos y aplicaciones en política sanitária - Springer Healthcare Iberica, S.L. p. 75 – 83, 2012.
- ARKENAU, H. T.; CASSIDY, J. *et al.* Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. **J Clin Oncol**, v. 26, n. 36, p. 5910–5917, 2008.
- ATINI, E.; ROSSI A.; MORSELLI, P. *et al.* Economic comparison of capecitabine plus oxaliplatin and 5-fluorouracil plus oxaliplatin in the adjuvant treatment of colon cancer. **Canc Manag Resear**, v. 4, p. 99-103, 2012.
- 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.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Tecnologias em Avaliação: processos encerrados por não conformidade – Bevacizumabe** – demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A – Para: Câncer colorretal metastático. Brasília: Ministério da Saúde, 2014a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos** – 4. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014b. 80 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS do Cetuximabe em combinação com FOLFIRI ou FOLFOX no tratamento do câncer colorretal metastático KRAS selvagem com metástases hepáticas exclusivas**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS do Cetuximabe para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático com expressão de EGFR, sem mutação do gene RAS**. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Investimento em tratamento do câncer cresce 26%. **Blog da Saúde, Ministério da Saúde**, 2012.
- CAPONERO, R.; RIBEIRO, R. A.; SANTOS, R. A. *et al.* Medical resource use and cost of different first-line treatments for metastatic colorectal cancer in Brazil. **J Med Econ**. 11: 311-325, 2008.

CARVALHO, A. C.; SASSE, E. C.; SASSE, A. D. Carvalho AC. Cost-effectiveness analysis of FOLFOX followed by FOLFIRI versus 5-FU/LV followed by irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer within the Unified Health Care System of Brazil. **J Bras Econ Saúde**, v. 4, p. 413-419, 2012.

CASSIDY, J.; CLARKE, S.; DÍAZ-RUBIO, E. et al. A randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX4) as first line therapy for metastatic colorectal cancer. **J Clin Oncol**, v. 26, p. 2006-2012, 2008.

CHU, E.; SCHULMAN, K. L.; MCKENNA, E. F. et al. Patients with locally advanced and metastatic colorectal cancer treated with capecitabine versus 5-fluorouracil as monotherapy or combination therapy with oxaliplatin: a cost comparison. **Clin Colorectal Cancer**, v. 9, n. 4, p. 229–237, 2010.

DUCREUX, M.; BENNOUNA, M. HEBBAR, M. et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. **Int J Cancer**, v. 128, p. 682–690. 2011.

FELDMAN, M.; FRIEDMAN, L.; BRANDT, L. J.; SLEISENGER, M. H.; FORDTRAN, J. S. **Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management**. 9.ed. Philadelphia, Estados Unidos: Saunders Elsevier, v. 2, 2010. 2480 p.

HADDAD, L. B. P.; DECIMONI, T. C.; TURRI, J. A. et al. Economic evaluations in gastroenterology in Brazil: A systematic review. **World J Gastrointest Pharmacol Ther**, v. 7, n. 1, p. 162-170, 2016.

HALLER, D. G.; TABERNERO, J.; MAROUN, J. et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. **J Clin Oncol**, v. 29, n.1, p. 1465-1471, 2011.

HO, M. Y.; CHANG, A. Y.; RUAN, J. Y. et al. Population-based Cost Minimization analysis of CAPOX versus modified FOLFOX6 in the adjuvant treatment of stage III colon cancer. **Clini Colorectal Cancer**, v. 15, p. 114-120, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Saúde investe R\$ 412 milhões e amplia tratamentos de câncer na rede pública. **Agência de Notícias INCA**, 2010.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **World Cancer Report, 2014**. Lyon, France: IARC Press, 2014.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **Cancer Incidence and Mortality Worldwide: GLOBOCAN, 2012.** v.1.0, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, 2013.

MANIADAKIS, N.; FRAGOULAKIS, V.; PECTASIDES, D. et al. XELOX versus FOLFOX6 as na adjuvante treatment in colorectal câncer: na economic analysis. **Curr Med Res and Opin**, v. 5, n. 3, p. 797-805, 2009.

MIDGLEY, R.; KERR, D. Colorectal Cancer. **Lancet**, v. 353, p. 391-399, 1999.

NEBULONI, D. R.; MAK, M. P.; SOUZA F. H. et al. FLOX as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients in the public health system in Brazil: Effectiveness and cost-utility analysis. **Mol Clin Oncol**. 1:175-179, 2013.

NITA, M.E.; SECOLI, S.; SARTI, F. M. et al. **Avaliação de tecnologias em saúde.** Porto Alegre: Artmed; 600 p., 2010.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). Colon cancer Evidence Blocks. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology**. 2013.

PECTASIDES, D.; KARAVASILIS, V.; PAPAXOINIS, G. et al. Randomized phase III clinical trial comparing the combination of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) with the combination of 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (modified FOLFOX6) as adjuvant therapy in patients with operated high-risk stage II or stage III colorectal cancer. **BMC Cancer**, v.10, n.15, p. 384, 2015.

PERROCHEAU, G.; BENNOUNA, J.; DUCREAU, M. et al. Cost-minimisation analysis in first-line treatment of metastatic colorectal cancer in France: XELOX versus FOLFOX-6. **Oncol**, v. 79, p. 174–180, 2010.

PROLLA, G.; BORGES, L. G.; SANTOS, E.. PCN93 Cost minimization analysis of XELOX (Capecitabine + oxaliplatin) versus FOLFOX-4 (5-FU/LV + oxaliplatin) as adjuvant treatment in stage III colon cancer under the Brazilian private payer perspective. Poster Session I: Cancer – Cost Studies. **Value in Health**, v. 13, n. 7, p. 268-269, 2010.

RASCATI, K.L. **Introdução à farmacoeconomia** – Porto Alegre: Artmed, 280 p., 2010.

ROTHENBERG, M. L.; COX, J. V.; BUTTS, C. et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus s-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. **Ann Oncol**, v. 19, p. 1720-1726, 2008.

SALTZ, L.B.; CLARK, S.; DÍAZ-RUBIO, E. 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**, v. 20, n. 26, p. 2013-2019, 2008.

SCHMOLL, H. J.; TWELVES, C.; SUN, W. *et al.* Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials. **Lancet Oncol**, v. 15, p. 1481–1492, 2014.

SHIROIWA, T.; FUKUDA, T.; TSUTANI, K. *et al.* Shiroiwa T, Fukuda T, Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of XELOX for metastatic colorectal cancer based on the NO16966 and NO16967 trials. **Br J Cancer**, v. 101, n. 1, p. 12-18, 2009.

SONI, A.; ASPINALL, S. L.; ZHAO, X. *et al.* Cost-Effectiveness Analysis of Adjuvant Stage III Colon Cancer Treatment at Veterans Affairs Medical Centers. **Onc Res Feat Precl and Cli Can Therap**, v.5, n. 9, p. 311-319, 2014.

TORRES, U. S.; ALMEIDA, U. S.; NETINHO, J. G. Increasing hospital admission rates and economic burden for colorectal cancer in Brazil, 1996-2008. **Rev Panam Salud Publica**, v. 28, p. 244–248, 2010.

TRAN, G.; HACK, S. P.; KERR, A. *et al.* Pharmaco-economic analysis of direct medical costs of metastatic colorectal cancer therapy with XELOX or modified FOLFOX-6 regimens: implications for health-care utilization in Australia. **Asia Pac J Clin Oncol**, v. 9, n. 3, p. 239-248, 2013.

TSE, V.C.; NG, W. T.; LEE, V. *et al.* Cost-analysis of XELOX and FOLFOX4 for treatment of colorectal cancer to assist decisionmaking on reimbursement. **BMC Cancer**, v. 11, p. 288, 2011.

UNGARI, A.Q.; PEREIRA, L. R. L; PERDINÁ, G.S.C. *et al.* Cost Evaluation of Metastatic Colorectal Cancer Treatment in the Brazilian Public Healthcare System. **J Integr Oncol**, v. 4, n. 2, 2015.

VAN GILS, C. W.; DE GROOT, S.; REDEKOP, W. K. *et al.* Real-world cost-effectiveness of oxaliplatin in stage III colon cancer: a synthesis of clinical trial and daily practice evidence. **Pharmacoeconomics**. 31(8):703–718, 2013.

XIE, Q.; WEN, F. WEIT, Y. Q. *et al.* Cost analysis of adjuvant therapy with XELOX or FOLFOX4 for colon cancer. **Color Disea**, v. 15, p. 958-962, 2013.

WEN, F.; YAO, K.; DU, Z. D. *et al.* Cost-effectiveness analysis of colon cancer treatments from MOSIAC and No. 16968 trials. **Wor Jour of Gastroent**, v. 20, n. 47, p. 17976-17984, 2014.

O Capítulo II, intitulado ANÁLISE DE CUSTO MINIMIZAÇÃO (ACM) DE XELOX VERSUS mFOLFOX6 NO TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NO BRASIL, foi removido das páginas 63 à 102, em função da sua submissão a periódico para publicação.

O estudo tratou-se de uma análise de custo minimização (ACM) que comparou os custos de intervenções dos protocolos quimioterápicos XELOX e mFOLFOX6, por meio de uma revisão narrativa, para verificar sua equivalência terapêutica na literatura científica, e após conduziu uma ACM entre as alternativas no tratamento adjuvante e metastático do câncer colorretal, na perspectiva de um hospital universitário, de ressarcimento público, que atende pacientes do sistema único de saúde brasileiro. Após verificação da equivalência terapêutica por meio de formulários de avaliação da qualidade dos estudos, conduziu-se ACM para pacientes que iniciaram o tratamento adjuvante ou paliativo do câncer colorretal com um dos protocolos em 2013 e 2014, no hospital. Utilizou-se o microcusteio para identificar gastos com medicamentos, materiais, exames laboratoriais e de imagem, atendimento ambulatorial e diária de internação, recursos humanos e administrativos e determinar o custo individual por paciente. Com a verificação da equivalência terapêutica entre XELOX e FOLFOX, a ACM revelou custo médio para tratamento com XELOX menor do que o custo médio para mFOLFOX6. A análise de sensibilidade manteve a dominância de XELOX. Da perspectiva do hospital, XELOX mostrou-se a alternativa menos custosa. O estudo é inédito por se tratar de uma ACM utilizando o método de microcusteio, em um hospital de repasse público e universitário do país, especialmente na adjuvância do câncer colorretal.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As novas intervenções na oncologia trazem melhor efetividade, embora sejam geralmente mais onerosas. Nesse caso, a economia da saúde juntamente com a medicina baseada em evidências, permite analisar os custos e benefícios das intervenções, agregando critérios a esse processo (NITA, 2010).

XELOX foi a alternativa que demonstrou menor custo segundo as estimativas realizadas, o que também foi revelado nos estudos nacionais e internacionais incluídos na revisão narrativa, com exceção do estudo realizado nos Estados Unidos por Soni e colaboradores, 2015. Os estudos nacionais de CAPONERO e colaboradores (2008) e UNGARI e colaboradores (2015) também verificaram que o protocolo FOLFOX é mais custoso que XELOX no tratamento do CCRm. Observamos o custo de R\$ 1.487,47 por ciclo de XELOX em nosso estudo, próximo ao encontrado na avaliação de UNGARI e colaboradores (2015), de R\$ 2.064,08. Para o cenário adjuvante da doença nenhum estudo nacional que comparasse os regimes fora identificado.

Embora não tenha sido possível quantificar todos os custos das alternativas comparadas, uma identificação dos recursos importantes e relevantes ao tratamento foi alcançada, conforme recomenda DRUMMOND e colaboradores (2015).

O microcusteio é a estimativa de custo com maior nível de precisão (DRUMMOND *et al.*, 2005), no entanto TAN e colaboradores (2009) reiteram que é uma metodologia desafiadora, limitada pelo tempo que demanda a sua condução, especialmente se o sistema de informação hospitalar é ineficaz.

O maior desafio para a presente análise foi a quantidade de dados e o tempo limitado para sua coleta, além da indisponibilidade de um sistema informatizado que integrasse as informações de custos dos diversos centros de custo, e do esforço despendido para o acesso a informações administrativas e contábeis que, se disponíveis, eram fornecidas após inúmeras tentativas.

Embora mais estudos sejam necessários para se afirmar qual das alternativas é indubitavelmente menos onerosa, foi possível estimar os custos dos tratamentos de fato realizados, bem como o impacto de cada componente do custo,

fornecendo um retrato útil e atual da prática local por meio de uma abordagem precisa.

Uma análise futura pode explorar a estimativa dos custos de diferentes fases do diagnóstico e tratamento, até mesmo a análise de custos médicos indiretos e da qualidade de vida dos pacientes, contemplando maior número de pacientes e a perspectiva da sociedade.

CONCLUSÕES

A revisão narrativa da literatura relativa aos estudos farmacoeconômicos que compararam XELOX e FOLFOX no tratamento do câncer colorretal, revelou a carência nacional e internacional deste tipo de análise que é fundamental para se definirem prioridades financeiras considerando a escassez de recursos na saúde e o preocupante cenário da incidência do câncer. Estas análises são absolutamente imprescindíveis no âmbito público onde os recursos são ainda mais limitados e requerem avaliações econômicas para se aperfeiçoar os resultados à sociedade.

Os 37 pacientes identificados possuíam idade média entre 51 e 37 anos no diagnóstico, são na sua maioria do sexo masculino, tabagistas ou com histórico de tabagismo. O adenocarcinoma de cólon foi a neoplasia mais prevalente, com localização topográfica do cólon sigmoide. O estágio em que a maioria dos pacientes fora diagnosticada foi no estágio mais avançado da doença.

Recursos como medicamentos antineoplásicos, medicamentos pré e pós quimioterapia, materiais de preparação e infusão, exames laboratoriais e de imagem, recursos humanos para os custos direto médico e não médico e recursos administrativos como água e esgoto, energia elétrica, manutenção e conservação, materiais de limpeza e higiene, nutrição, lavanderia, equipamentos de proteção individual e serviços de arquivo foram identificados. Os custos diretos médicos e não médicos foram então estimados.

O custo total de cada alternativa terapêutica por paciente resultou em R\$ 9.925,98 no cenário adjuvante e R\$ 8.036,95 no cenário metastático com mFOLFOX6 e R\$ 8.407,13 na adjuvância e R\$ 6.946,47 para metastático com XELOX. O regime XELOX apresentou maior custo que o protocolo mFOLFOX6 por ciclo de tratamento, no entanto quando se considera o tratamento completo para as alternativas, XELOX proporciona uma economia de R\$ 1.518,85 no cenário adjuvante e R\$ 1.090,48 no cenário paliativo, por paciente tratado.

Considerando o número de pacientes tratados com o protocolo mFOLFOX6 a cada ano no hospital, a alternativa terapêutica XELOX implicaria em economia considerável para o serviço.

REFERÊNCIAS

CAPONERO, R.; SAGGIA, M. G.; NASCIBEN, V. D. et al. PCN48 Cost minimization analysis of XELOX versus FOLFOX-6 in the first line treatment of metastatic colorectal cancer in Brazil. Poster Session: Cancer – Cost Studies. **Value in Health**, v. 11, n. 3, p. 474-475, 2008.

DRUMMOND, M. F.; SCULPHER, M. J.; TORRANCE, G. W. *et al.* Methods for the economic evaluation of health care programmes. New York: Oxford University Press; 2005.

DRUMMOND, M. F.; SCULPHER, M. J.; CLAXTON, K. *et al.* **Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes**. 4 ed. United Kingdom: Oxford University Press, 2015, 446 p.

NITA, M.E.; SECOLI, S.; SARTI, F. M. et al. **Avaliação de tecnologias em saúde**. Porto Alegre: Artmed; 600 p., 2010.

SONI, A.; ASPINALL, S. L.; ZHAO, X. et al. Cost-Effectiveness Analysis of Adjuvant Stage III Colon Cancer Treatment at Veterans Affairs Medical Centers. **Onc Res Feat Precl and Cli Can Therap**, v.5, n. 9, p. 311-319, 2014.

TAN, S. S. **Microcosting in Economic Evaluations**: Issues of accuracy, feasibility, consistency and generalizability. 2009, 219 p.

UNGARI, A.Q.; PEREIRA, L. R. L; PERDINÁ, G.S.C. *et al.* Cost Evaluation of Metastatic Colorectal Cancer Treatment in the Brazilian Public Healthcare System. **J Integr Oncol**, v. 4, n. 2, 2015.

ANEXOS

Anexo 1 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Caxias do Sul.

UNIVERSIDADE DE CAXIAS
DO SUL-RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise farmacoeconômica da capecitabina mais oxaliplatina (XELOX) em comparação à combinação de fluorouracila, leucovorin e oxaliplatina (FOLFOX6) no tratamento do câncer colorretal na perspectiva de um hospital universitário no Brasil.

Pesquisador: Sara Cardoso Boscolo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 58504816.7.0000.5341

Instituição Proponente: Universidade de Caxias do Sul-RS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.774.890

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma análise farmacoeconômica da capecitabina mais oxaliplatina (XELOX) em comparação à combinação de fluorouracila, leucovorin e oxaliplatina (FOLFOX6) no tratamento do câncer colorretal na perspectiva de um hospital universitário no Brasil.

Objetivo da Pesquisa:

Desenho: O estudo é uma análise farmacoeconômica que utilizará dados retrospectivos de uma corte transversal de pacientes do Hospital Geral de Caxias do Sul.

Objetivo Primário: Realizar uma análise farmacoeconômica do protocolo XELOX em comparação ao mFOLFOX-6 no tratamento do câncer de cólon estágio III, e no tratamento do câncer colorretal estágio IV.

Objetivo Secundário: Obter dados demográficos, de diagnóstico e de tratamento dos pacientes com CCR que utilizaram os serviços do HGCS para tratamento nos cenários adjuvante (câncer de cólon estágio III) e/ou paliativo (câncer colorretal estágio IV). Determinar os medicamentos, materiais, exames, consultas, frequência de preparação e administração dos medicamentos, recursos administrativos e de pessoal e internações envolvidas no tratamento de pacientes com CCR, ao se utilizar XELOX e/ou mFOLFOX-6 nos dois cenários.

Endereço: FRANCISCO GETULIO VARGAS

Bairro: PETROPOLIS

CEP: 95.070-590

UF: RS

Município: CAXIAS DO SUL

Telefone: (54)3218-2829

Fax: (54)3218-2100

E-mail: cep-uces@ucs.br

UNIVERSIDADE DE CAXIAS
DO SUL-RS



Continuação do Parecer: 1.774.690

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Hipótese: XELOX é um protocolo terapêutico de menor custo para o tratamento adjuvante do câncer de cólon estágio III, bem como para o tratamento paliativo do câncer colorretal estágio IV, para o Hospital Geral de Caxias do Sul, quando comparado a alternativa de protocolo mFOLFOX6.

Riscos: Por se tratar-se de um estudo de análise de dados demográficos e de custos, ou seja, de observação de dados, o estudo fornece riscos mínimos inerentes aos dados dos pacientes. No entanto a confidencialidade dos pacientes será preservada pois os autores se comprometem com o sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

Benefícios: Fornecer informações importantes a respeito da utilização de recursos e dos custos envolvidos no uso dos tratamentos quimioterápicos, bastante dispendiosos para os serviços da saúde e para a sociedade. Fornecer informações a respeito do perfil dos pacientes que utilizam os tratamentos na região. Fornecer informações que contribuam para as decisões do corpo clínico e da gestão do hospital, a cerca da escolha dos tratamentos e da gestão dos recursos disponíveis, contribuindo para a sociedade em si, outros hospitais e para toda a comunidade científica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Objetivo Primário: Realizar uma análise farmacoeconômica do protocolo XELOX em comparação ao mFOLFOX-6 no tratamento do câncer de cólon estágio III, e no tratamento do câncer colorretal estágio IV.
Objetivo Secundário: Obter dados demográficos, de diagnóstico e de tratamento dos pacientes com CCR que utilizaram os serviços do HGCS para tratamento nos cenários adjuvante (câncer de cólon estágio III) e/ou paliativo (câncer colorretal estágio IV). Determinar os medicamentos, materiais, exames, consultas, frequência de preparação e administração dos medicamentos, recursos administrativos e de pessoal e internações envolvidas no tratamento de pacientes com CCR, ao se utilizar XELOX e/ou mFOLFOX-6 nos dois cenários.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos anexados.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Esta relatoria opta pela aprovação.

Endereço: FRANCISCO GETULIO VARGAS
 Bairro: PETROPOLIS CEP: 95.075-560
 UF: RS Município: CAXIAS DO SUL
 Telefone: (54)3218-2829 Fax: (54)3218-2100 E-mail: cep-uca@uca.br

**UNIVERSIDADE DE CAXIAS
DO SUL-RS**



Continuação do Parecer: 1.774.090

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMACOES BASICAS DO PROJETO_752234.pdf	21/09/2016 21:22:07		Acelto
Outros	Termo_de_Sigilo_e_confidencialidade.pdf	21/09/2016 21:21:06	Sara Cardoso Boscato	Acelto
Outros	Anuencia_Coordenador_UNACON.pdf	21/09/2016 21:20:33	Sara Cardoso Boscato	Acelto
Outros	Anuencia_do_COEDI.pdf	21/09/2016 21:19:38	Sara Cardoso Boscato	Acelto
Folha de Rosto	Folha_de_Rost_Assinada.pdf	13/07/2016 21:58:52	Sara Cardoso Boscato	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Julho_2016.pdf	09/07/2016 16:58:33	Sara Cardoso Boscato	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAXIAS DO SUL, 14 de Outubro de 2016

Assinado por:
Luciane Andreia Bizzi
(Coordenador)

Endereço: FRANCISCO GETULIO VARGAS
Bairro: PETROPOLIS CEP: 95.070-560
UF: RS Município: CAXIAS DO SUL
Telefone: (54)3218-2529 Fax: (54)3218-2100 E-mail: cep-uca@uca.br

Anexo 2 – Avaliação da qualidade de evidência.

Quadro 6 – Avaliações da qualidade das revisões sistemáticas (SHEA *et al*, 2007).

Questões	Arkenau <i>et al.</i> , 2008	Cao <i>et al.</i> , 2010	Zhang <i>et al.</i> , 2012	Schmoll <i>et al.</i> , 2014
<p>1. Um projeto foi definido <i>a priori</i>? A questão de pesquisa e os critérios de inclusão foram estabelecidos antes da realização do estudo.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
<p>2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo? Havia pelo menos dois avaliadores independentes e foi estabelecido um consenso para as eventuais divergências encontradas.</p>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
<p>3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura? Pelo menos duas fontes eletrônicas foram pesquisadas. O relatório inclui a data e os bancos de dados utilizados (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE), as palavras chave e/ou termos MeSH e, sempre que possível, fornecer a estratégia de busca. A pesquisa foi complementada por literatura cinzenta e busca manual por: resenhas, livros-texto, registros especializados, consulta a especialistas, outros conteúdos atuais e revisão das referências dos estudos encontrados.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
<p>4. O <i>status</i> de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão? Os autores declararam que procuraram por relatórios, independentemente do seu tipo de publicação. Os autores indicaram se foram ou não excluídos quaisquer relatórios (desde revisão sistemática), com base no estado de publicação, idioma, e etc.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável

Questões	Arkenau <i>et al.</i> , 2008	Cao <i>et al.</i> , 2010	Zhang <i>et al.</i> , 2012	Schmoll <i>et al.</i> , 2014
<p>5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?</p> <p>A lista de estudos incluídos e excluídos foi apresentada.</p>	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
<p>6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?</p> <p>De uma forma agregada, como uma tabela, foram fornecidos os dados dos estudos originais, tais como: participantes, intervenções e resultados. A gama de características em todos os estudos analisados como, por exemplo, idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, estado da doença, duração, gravidade ou outras doenças foram apresentadas.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
<p>7. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?</p> <p>“A priori, foram fornecidos métodos de avaliação (por exemplo, para os estudos de eficácia ou efetividade, caso o autor tenha optado por incluir apenas os estudos controlados randomizados, duplo-cegos, com placebo e que abordem sigilo da alocação, como critérios de inclusão), para outros tipos de estudos relevantes.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
<p>8. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?</p> <p>Os resultados de qualidade do rigor metodológico e científico foram considerados na análise e nas conclusões da revisão e, explicitamente, na formulação das recomendações.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável

Questões	Arkenau <i>et al.</i> , 2008	Cao <i>et al.</i> , 2010	Zhang <i>et al.</i> , 2012	Schmoll <i>et al.</i> , 2014
<p>9. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?</p> <p>Para os resultados agrupados, foi feito um teste para garantir que os estudos podiam ser associados e que avaliasse a homogeneidade (ou seja, teste de quiquadrado de homogeneidade, I²). Se heterogêneos, um modelo de efeitos aleatórios foi usado e/ou foi levado em consideração à adequação clínica da combinação (ou seja, foi adequado combinar?).</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
<p>10. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?</p> <p>Na avaliação de viés de publicação incluiu uma combinação gráfica auxiliar (por exemplo, gráfico de funil, ou outros testes disponíveis) ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão de Egger).</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
<p>11. Foram declarados os conflitos de interesses?</p> <p>As potenciais fontes de financiamento do estudo foram claramente expostas tanto na revisão sistemática como nos estudos incluídos.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável

Quadro 7 – Avaliação da qualidade de Estudos Clínicos Randomizados (SIGN, 2008).

Questões	Pectasides <i>et al.</i> , 2015
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida.	<input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto <input type="checkbox"/> Não abordado <input type="checkbox"/> Adequadamente abordado <input type="checkbox"/> Não reportado <input type="checkbox"/> Pouco abordado <input type="checkbox"/> Não aplicável
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos é randomizada.	<input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto <input type="checkbox"/> Não abordado <input type="checkbox"/> Adequadamente abordado <input type="checkbox"/> Não reportado <input type="checkbox"/> Pouco abordado <input type="checkbox"/> Não aplicável
3. É utilizado um método de cegamento adequado.	<input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto <input type="checkbox"/> Não abordado <input type="checkbox"/> Adequadamente abordado <input type="checkbox"/> Não reportado <input type="checkbox"/> Pouco abordado <input type="checkbox"/> Não aplicável
4. O design mantém os participantes e investigadores "cegos" quanto à alocação do tratamento.	<input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto <input type="checkbox"/> Não abordado <input type="checkbox"/> Adequadamente abordado <input type="checkbox"/> Não reportado <input type="checkbox"/> Pouco abordado <input checked="" type="checkbox"/> Não aplicável
5. Os grupos de tratamento e de controle são semelhantes no início do estudo.	<input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto <input type="checkbox"/> Não abordado <input type="checkbox"/> Adequadamente abordado <input type="checkbox"/> Não reportado <input type="checkbox"/> Pouco abordado <input type="checkbox"/> Não aplicável
6. A única diferença entre os dois grupos é o tratamento sob investigação.	<input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto <input type="checkbox"/> Não abordado <input type="checkbox"/> Adequadamente abordado <input type="checkbox"/> Não reportado <input type="checkbox"/> Pouco abordado <input type="checkbox"/> Não aplicável
7. Todos os resultados relevantes clinicamente são mensurados de forma padronizada, validada e confiável.	<input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto <input type="checkbox"/> Não abordado <input type="checkbox"/> Adequadamente abordado <input type="checkbox"/> Não reportado

Questões	Pectasides et al., 2015
	<input type="checkbox"/> Pouco abordado <input type="checkbox"/> Não aplicável
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	mFOLFOX6 = 51 (26%) de 197. CAPOX = 83 (39%) de 211.
9. Todos os sujeitos são analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	<input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto <input type="checkbox"/> Não abordado <input type="checkbox"/> Adequadamente abordado <input type="checkbox"/> Não reportado <input type="checkbox"/> Pouco abordado <input type="checkbox"/> Não aplicável
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local (multicêntricos), os resultados são comparáveis para todos os centros de pesquisa?	<input type="checkbox"/> Bem coberto <input checked="" type="checkbox"/> Não abordado <input type="checkbox"/> Adequadamente abordado <input type="checkbox"/> Não reportado <input type="checkbox"/> Pouco abordado <input type="checkbox"/> Não aplicável