

Estudo de custo-efetividade de FOLFOX seguido de FOLFIRI versus 5-FU/LV seguido de irinotecano em pacientes com câncer colorretal metastático no Sistema Único de Saúde do Brasil

Cost-effectiveness Analysis of FOLFOX followed by FOLFIRI versus 5-FU/LV followed by Irinotecan for metastatic colorectal cancer in the Brazilian Public Health Care System

Adriana Camargo de Carvalho, M.Sc.¹; Emma Chen Sasse, M.D.¹, M.Sc.; André Deeke Sasse, M.D., Ph.D.^{1,2}

Palavras-chave:

análise custo-benefício,
neoplasias colorretais,
quimioterapia, saúde pública

RESUMO

Objetivo: A incorporação de novas tecnologias tem tornado insustentáveis os custos relacionados ao tratamento do câncer no mundo. O governo brasileiro recentemente revisou valores de reembolso na tentativa de incorporar regimes de quimioterapia mais modernos no sistema público de saúde. Nosso objetivo foi avaliar a custo-efetividade dos regimes disponíveis em 1ª linha para o tratamento do câncer colorretal antes e após a revisão. **Métodos:** O Modelo de Markov foi desenvolvido para avaliar desfechos de duas estratégias de tratamento do câncer colorretal avançado sob a perspectiva do SUS. A estratégia pré-revisão incluiu 5-fluorouracil e leucovorin (regime FU/LV) como tratamento de 1ª linha seguido de irinotecano na 2ª linha. A estratégia atualizada incluiu oxaliplatina, 5-fluorouracil e leucovorin (regime FOLFOX) seguida de irinotecano, 5-fluorouracil e leucovorin (regime FOLFIRI). A razão de custo-efetividade (ICER) por ano de vida ganho foi calculada comparando ambas as estratégias a suporte clínico exclusivo. **Resultados:** As estratégias pré-revisão e atualizada proporcionaram ganho estimado de 0,17 e 0,91 anos, respectivamente, quando comparadas a suporte, com ICERs de R\$50.504 e R\$73.626, respectivamente. Ao comparar a nova estratégia à anterior, o ganho foi de 0,74 anos, com um ICER de R\$78.188. Análise de sensibilidade sugere que a supressão do custo de internação associado à infusão contínua nos novos esquemas poderia tornar dominante a nova estratégia. **Conclusões:** Da perspectiva do SUS, a revisão dos valores de reembolso incorporou os novos regimes com questionável relação custo-efetividade. Avaliações econômicas de alternativas, como bomba de infusão domiciliar, quimioterapia oral e terapias alvo devem ser consideradas.

Keywords:

cost-benefit analysis,
colorectal neoplasms, drug
therapy, public health

ABSTRACT

Background: The increasing costs related to cancer treatment are becoming unsustainable to all major economies of the world. The Brazilian government recently reviewed reimbursement values in an attempt to incorporate modern chemotherapy regimens for cancer care in the public health system. Our objective was to evaluate the cost-effectiveness of first-line regimens available for colorectal cancer treatment before and after the review process. **Methods:** A Markov model was developed to quantify disease progression, mortality, and the costs of two advanced colorectal cancer treatment strategies from Brazilian public health care system perspective. The initial strategy

Recebido em: 05/06/2012 Aprovado para publicação em: 21/06/2012

1 Centro de Evidências em Oncologia – Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas – Campinas – SP – Brasil

2 Departamento de Oncologia Clínica – Radium Instituto de Oncologia – Campinas – SP

Instituição onde o estudo foi executado: Centro de Evidências em Oncologia – Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas – Campinas – SP – Brasil

Fonte de financiamento: Este trabalho não contou com nenhuma fonte externa de financiamento, sendo desenvolvido dentro de ambiente acadêmico independente

Conflitos de interesse: os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse

Este trabalho foi apresentado oralmente no HTAi 2011 – HTA for Health Systems Sustainability, no Rio de Janeiro, RJ, Brasil, em 28 de junho de 2011.

Endereço para correspondência: Prof. Dr. André Deeke Sasse, Centro de Evidências em Oncologia (CEVON) da Universidade Estadual de Campinas, Av. Dr. Luis de Tella, 1515, Cidade Universitária, Campinas/SP, CEP: 13083-000, Tel.: (19) 8111-0546, Fax: (19) 3324-3036, Email: sasse@cevon.com.br

included 5-fluorouracil and leucovorin (FU/LV regimen) as first-line treatment followed by irinotecan monotherapy. The updated strategy included oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOX regimen) as first-line therapy followed by irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFIRI regimen). The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) per life-year (LY) gained was calculated comparing both strategies to best supportive care (BSC). **Results:** The initial strategy showed an estimate of 0.17 LY gained with chemotherapy compared to the BSC only, with an ICER of R\$50,504/LY gained. The updated strategy showed an estimate of 0.91 LY gained, compared to BSC only, with an ICER of R\$73,626/LY. Compared to the initial strategy, the updated strategy led to 0.74LY gained, with an ICER of R\$78,188/LY gained. **Conclusions:** From the Brazilian public health care perspective, the reimbursement review does not allow the incorporation of the FOLFOX and FOLFIRI regimens in a cost-effective way. Reimbursement of infusion pumps, oral options, and targeted therapies must be taken into account.

Introdução

Em meio a cenários de instabilidade macroeconômica e possibilidades de restrições orçamentárias, os gastos com saúde em todo o mundo continuam crescentes. Embora o Brasil esteja entre as dez maiores economias globais, a administração de um sistema público de saúde que se propõe a oferecer cuidados de saúde padrão para toda a população ainda é um desafio (Paim *et al.*, 2011).

Os recentes avanços tecnológicos contribuíram para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e diagnósticas mais efetivas, porém mais caras. Entre as mais notáveis, destaca-se o desenvolvimento de tratamentos para o câncer, que tem tido grande impacto nos custos em saúde. Contribuem para esse cenário tanto o aumento dos preços dos novos medicamentos quanto a extensão da duração dos cuidados aos pacientes oncológicos (Yabroff *et al.*, 2008).

O câncer colorretal (CCR) é uma das maiores causas de morte por neoplasias, em todo o mundo, com uma incidência anual de aproximadamente um milhão de casos, e uma mortalidade de mais de 500 mil por ano. Espera-se que o número total de casos aumente ao longo das duas próximas décadas, principalmente devido ao envelhecimento da população e da mudança dos hábitos de vida (Winawer, 2007). No Brasil, dados do INCA estimam que cerca de 28.000 pessoas sejam diagnosticadas com CCR a cada ano, levando a cerca de 11.000 mortes (INCA, 2010).

Desde 1988, o Brasil tem desenvolvido um dinâmico e complexo sistema de saúde pública (Sistema Único de Saúde - SUS), cujos princípios garantem a saúde como um direito do cidadão e um dever do estado (Paim *et al.*, 2011). O SUS está disponível para 100% da população, sendo que destes, 80% o utilizam como única opção em cuidado de saúde. Para tal serviço, o governo Brasileiro despende 3,5% do Produto Interno Bruto (PIB), enquanto outros países que dispõem de sis-

temas públicos de saúde gastam em média 6% (Brasil, 2008; Paim *et al.*, 2011).

No Brasil, o fornecimento de quimioterápicos se dá através dos hospitais e clínicas oncológicas habilitadas e credenciadas, que prescrevem e fornecem os medicamentos aos pacientes, solicitando posteriormente reembolso ao SUS. Estes estabelecimentos são ressarcidos pelo governo utilizando códigos da Autorização para Procedimentos de Alta Complexidade (APAC). Dentro desse sistema, são utilizadas tabelas de preços fixos classificados por doença (CID-10), estágio e linha de tratamento – que na prática limitam a escolha dos medicamentos e esquemas terapêuticos. Como esses preços tabelados não sofriam reajustes desde 1998 até 2010, mesmo a incorporação de terapias razoavelmente modernas ao cenário público era um desafio (Mendis *et al.*, 2007; Paim *et al.*, 2011).

Considerando o tratamento paliativo de pacientes com CCR metastático, os valores prévios da APAC limitavam-se a cobrir opções de regimes desatualizados, tais como fluorouracil e leucovorin (FU/LV), tegafur-uracil (UFT) ou capecitabina. Atualizações importantes no padrão de tratamento, como a combinação de fluoropirimidinas com oxaliplatina ou irinotecano (Mendis *et al.*, 2007), e mais recentemente, as terapias-alvo com anticorpos monoclonais (bevacizumabe e cetuximabe), não poderiam ser incorporadas devido a limitações nos preços tabelados.

Em 2010, o Ministério da Saúde revisou os valores das APACs, possibilitando a incorporação de novos esquemas terapêuticos. Para o tratamento do CCR metastático, o maior valor reembolsável em 1ª linha tornou possível a cobertura dos esquemas FOLFOX ou FOLFIRI. Continua não sendo possível a incorporação dos anticorpos monoclonais aos esquemas quimioterápicos. De forma controversa, os métodos e critérios utilizados para o estabelecimento da nova tabela APAC não ficaram claros às esferas interessadas, e não fo-

ram baseados em estudos de custo-efetividade publicados. Considerando a limitação dos recursos financeiros existentes, é fundamental aumentar os benefícios em saúde, mas mantendo uma relação aceitável com os custos envolvidos. Análise de custo-efetividade é atualmente um método de avaliação econômica amplamente utilizado em todo o mundo para subsidiar a tomada de decisão em saúde, sob a ótica do valor relativo de uma tecnologia. O objetivo deste trabalho foi estimar a relação de custo-efetividade dos tratamentos disponíveis para CCR metastático, antes e após a revisão das tabelas APAC.

Métodos

Desenho do Estudo

Um modelo de Markov foi construído para quantificar custos e desfechos em um grupo de pacientes portadores de CCR metastático, submetidos a tratamento com FU/LV em 1ª linha, seguido por irinotecano em 2ª linha (estratégia pré-revisão), ou com FOLFOX em 1ª linha seguido de FOLFIRI em 2ª linha (estratégia pós-revisão). As estratégias foram comparadas entre si e também com suporte clínico exclusivo.

Desfechos de Interesse

Os resultados são apresentados como anos de vida ganhos, e como a relação de custo-efetividade incremental (ICER), calculada com o custo adicionado para cada ano de vida ganho com determinada estratégia.

Concepções Econômicas consideradas

Esta análise foi desenhada sob a perspectiva do SUS, com seguimento até o óbito de todos os pacientes. Custos e benefícios futuros tiveram um desconto anual de 5%. Preços e custos são apresentados em reais (R\$).

Estratégias Comparadas

Para este modelo, duas estratégias foram comparadas com suporte clínico (Tabela 1). Embora haja várias outras sequências possíveis de tratamento, nossos modelos refletem a realidade de tratamento para o CCR metastático no sistema público de saúde, em concordância com a opinião de especialistas. A estratégia pré-revisão foi definida como o uso de FU/LV (infusão em bolus) na 1ª linha, seguida de monoterapia com irinotecano, na 2ª linha de tratamento. A estratégia incorporada (pós-revisão) foi definida como a utilização de FOLFOX em 1ª linha, seguido de FOLFIRI em 2ª linha de tratamento.

Modelo de Markov

O software TreeAge Pro Suite 2011 foi usado para construir um modelo de transição de estados de saúde para estimar a efetividade e os custos das estratégias de manejo dos pacientes com CCR metastático (Figura 1). Uma vez em tratamento, os pacientes poderiam alocar-se em um dos quatro estados de saúde: (1) 1ª linha de tratamento; (2) suporte; (3) 2ª linha de tratamento ou (4) morte. Os pacientes se moviam entre os estados de saúde pré-determinados de acordo com probabilidades de transição, calculados para cada esquema terapêutico envolvido, em ciclos de três meses.

Fontes de Dados

Custos

Dados de recursos utilizados, custos associados com medicamentos, bem como exames laboratoriais, exames radiológicos, honorários médicos e internações foram obtidos de tabelas de preços oficiais regulamentadas pelo Ministério da Saúde para a APAC. Outros procedimentos, tais como o número de visitas, tipos e média de exames laboratoriais e de imagem necessários, foram estimados para ciclos de três meses, obtidos a partir de pesquisa de opinião de oncolo-

Tabela 1. Esquemas terapêuticos e custos de ambos os protocolos para CCR metastático considerados no modelo de Markov.

Estratégia	Regime	APAC preço (R\$)
Pré-revisão	Primeira Linha 5-FU/LV 5-FU 425 mg/m ² , LV 20 mg/m ² diariamente por 5 dias, a cada 28 dias	571,50
	Segunda Linha Irinotecano Irinotecano 350 mg/m ² , a cada 21 dias	2.224,00
Pós-revisão	Primeira Linha FOLFOX 5-FU 400 mg/m ² , LV 400 mg/m ² , oxaliplatina 85 mg/m ² e 5-FU 2400 mg/m ² em 46 h, a cada 14 dias	2.224,00
	Segunda Linha FOLFIRI 5-FU 400 mg/m ² , LV 400 mg/m ² , irinotecano 180 mg/m ² e 5-FU 2400 mg/m ² em 46 h, a cada 14 dias	2.224,00

5-FU: 5-fluorouracil; LV: leucovorin; regime FOLFOX: oxaliplatina, 5-fluorouracil e leucovorin infusional; regime FOLFIRI: irinotecano, fluorouracil e leucovorin infusional.

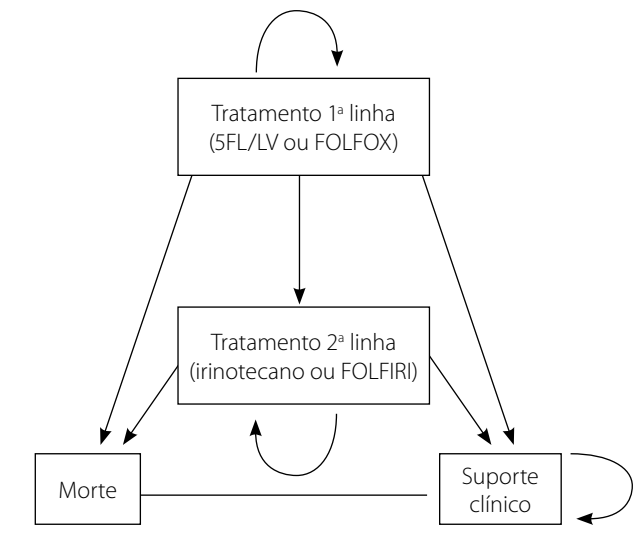


Figura 1. Modelo de Markov para tratamento do câncer colorretal metastático.

Tabela 3. Probabilidade de transição entre os estados de saúde usados no modelo.

Progressão	Estratégia pré-revisão	Estratégia pós-revisão
1ª linha → 2ª linha	0.1	0.1
1ª linha → Suporte	0.05	0.05
1ª linha → Morte	0.2	0.07
2ª linha → Suporte	0.295	0.49
Suporte → Morte	0.25	0.25
2ª linha → Morte	0.185	0.07

Tabela 2. Custos diretos estimados para cada estado de saúde avaliado.

Finalidade do gasto	Primeira-linha*		Segunda-linha*		Suporte*	Morte
	5-FU/LV	FOLFOX	Irinotecano	FOLFIRI		
Quimioterapia	R\$1.715	R\$6.672	R\$6.672	R\$6.672	-	-
Honorários	R\$66	R\$117	R\$117	R\$117	R\$97	-
Exames Laboratoriais	R\$76	R\$122	R\$122	R\$122	R\$41	-
Exames de Imagem	R\$414	R\$414	R\$414	R\$414	-	-
Hospitalização	R\$15	R\$6.600	R\$643	R\$6.600	R\$321	R\$321
Custo Total	R\$2.288	R\$13.925	R\$7.390	R\$13.925	R\$461	R\$321

*Custo estimado para 3 meses, incluindo honorários, exames laboratoriais, exames de Imagem, e hospitalização.

5-FU: 5-fluorouracil; LV: leucovorin; regime FOLFOX: oxaliplatina, leucovorin e 5-fluorouracil infusional; regime FOLFIRI: irinotecano, leucovorin e 5-fluorouracil infusional.

gistas de unidades públicas de saúde (Tabela 2). A necessidade de infusão contínua de fluorouracil, para administração dos esquemas FOLFOX e FOLFIRI, foi associada à necessidade de hospitalização, já que o sistema público não disponibiliza bombas de infusão domiciliares para os pacientes. Eventuais custos indiretos não foram incluídos neste estudo.

Dados de Eficácia

As probabilidades de transição entre os estados de saúde (Tabela 3) foram calculadas utilizando dados de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) obtidos de ensaios clínicos randomizados selecionados (Buroker et al., 1994; Cunningham et al., 1998; Fuchs et al., 2003; Tsavaris et al., 2003; Tournigand et al., 2004; Madden et al., 2005). Nos casos onde mais de um estudo estava disponível, foi seleciona-

do aquele que continha o maior tamanho de amostra. Para extração de dados de mortalidade em pacientes em tratamento clínico de suporte, foram utilizados dados de estudo randomizado comparando suporte com monoterapia com irinotecano em uma 2ª linha de tratamento (Cunningham et al., 1998).

Razão de Custo-Efetividade Incremental (ICER)

Para as duas diferentes estratégias, o ICER foi calculado como a razão entre a diferença dos custos e a diferença da expectativa de vida obtida. Três diferentes estratégias foram comparadas da seguinte forma:

- 1. Estratégia pré-revisão comparada com suporte;
- 2. Estratégia atualizada comparada com suporte;
- 3. Estratégia atualizada comparada com estratégia pré-revisão.

Análise de Sensibilidade

Devido a algumas incertezas no modelo, análises de sensibilidade de sentido único foram realizadas para avaliar o impacto de um único parâmetro de variação nos resultados globais. Foi dada especial atenção ao impacto da hospitalização necessária para infusão contínua, o número de exames de imagem necessários, e a taxa de desconto anual.

Resultados

Para o tratamento do CCR metastático a partir da perspectiva do sistema público de saúde brasileiro, seguindo nosso modelo, pacientes com CCR metastático ou inoperável recebendo tratamento de suporte apresentaram expectativa de vida de 10 meses. Pacientes dentro da estratégia pré-revisão (5FU/irinotecano) apresentaram expectativa de vida média de 12 meses (ganho absoluto de dois meses), enquanto pacientes recebendo FOLFOX/FOLFIRI apresentaram expectativa média de vida de cerca de 21 meses (ganho absoluto de 11 meses).

Nossa análise mostrou que o custo da estratégia prévia foi estimado em R\$10.232 por paciente, enquanto o custo da estratégia pós-revisão foi de R\$68.345. O custo de suporte foi estimado em R\$1.800 por paciente. A incorporação da estratégia utilizando FOLFOX/FOLFIRI resultou em um aumento do custo total de R\$58.113 por paciente. Os custos foram mais altos com a estratégia atualizada principalmente devido aos custos diretamente relacionados com valores APAC e hospitalização para a terapia de infusão de longa duração (Tabela 2).

Os ICERs para as comparações de interesse são apresentados a seguir, e detalhados na Tabela 4.

Estratégia pré-revisão vs suporte

Neste modelo, a comparação entre estratégia inicial e suporte resultou em um ganho de sobrevivência de 0,17 anos para o braço intervenção, proporcionando uma relação de custo-efetividade incremental (ICER) de R\$50.156 por ano de vida ganho.

Estratégia pós-revisão vs suporte

A estratégia utilizando FOLFOX/FOLFIRI resultou em uma efetividade incremental de 0,91 anos (equivalente a 10,9 meses) de vida ganho, quando comparado a suporte. A ICER gerada foi de R\$73.626 por ano de vida ganho.

Estratégia pós vs pré-revisão

Em uma comparação direta, a nova estratégia mostrou-se mais efetiva, com um ganho de 0,74 anos, ou 8,9 meses de vida ganho. Entretanto gerou um custo mais alto do que a

estratégia anterior, o que aumentou o ICER para R\$78.188 por ano de vida ganho.

Análise de Sensibilidade

Quando o custo da hospitalização relacionada à infusão de FOLFOX/FOLFIRI foi excluído da análise, o ICER foi expressivamente reduzido quando comparado com a estimativa de custo original. De fato, esta análise mostrou uma dominância estendida da nova estratégia sobre a anterior, na qual a ICER foi de R\$35.413 por ano de vida ganho versus suporte. Outras análises de sensibilidade feitas não mudaram significativamente os resultados.

Discussão

Atualmente, as principais economias do mundo vêm enfrentando importantes aumentos nos gastos com cuidados de saúde (Yabroff *et al.*, 2008). Neste cenário, evidências de qualidade, segurança e eficácia não são suficientes para sustentar a adoção de uma determinada tecnologia (Taylor *et al.*, 2004), bem como subsidiar a substituição de terapias obsoletas face às inovações tecnológicas. Estratégias de desinvestimento também têm sido discutidas em alguns países que buscam um melhor direcionamento do orçamento com uma contextualização dos benefícios oferecidos pelas intervenções já incorporadas, independentemente de quanto tempo elas têm sido utilizadas (Hollingworth *et al.*, 2011).

Estudos de custo-efetividade trazem uma relação entre os benefícios e os custos gerados por uma dada tecnologia, em comparação com outras alternativas disponíveis, orientando a tomada de decisão e alocação eficiente de recursos (Taylor *et al.*, 2004).

A decisão de incorporar uma nova tecnologia num sistema de saúde, principalmente quando financiada pelo Estado, depende do valor que a sociedade está disposta a pagar pelo benefício adicional alcançado (limiar) (Ortun-Rubio, 2001). Entretanto, o Brasil não tem um limiar formalmente estabelecido para substantiar decisões a respeito de incorporação de tecnologias.

De acordo com recomendações da Comissão de Macroeconomia da Organização Mundial de Saúde, uma intervenção pode ser considerada custo-efetiva quando o ICER estiver entre 1 e 3 vezes o Produto Interno Bruto (PIB) per capita (WHO, 2011). Usando este critério para o Brasil, o limite de custo-efetividade seria R\$ 54.621,00 por ano de vida ganho (dados de 2010) (Brasil, 2011).

Se nos basearmos neste limiar, nosso estudo mostrou que a recente revisão dos valores para a incorporação de tratamentos mais modernos para o CCR metastático no SUS não

Tabela 4. Razões de custo-efetividade incremental dos regimes anterior e atualizado, comparado a suporte.

Estratégia	Custo	Custo Incremental	Efetividade (em anos)	Efetividade Incremental (em anos)	C/E	C/E Incremental (ICER)
Suporte	R\$1.800	-	0.84	-	R\$2.145	-
Estratégia pré-revisão	R\$10.232	R\$8.431	1.01	0.17	R\$10.157	R\$50.156
Estratégia pós-revisão	R\$68.346	R\$58.113 (sobre estratégia pré-revisão)	1.75	0.74 (sobre estratégia pré-revisão)	R\$39.040	R\$78.188 (sobre estratégia pré-revisão)
		R\$66.546 (sobre Suporte)		0.91 (sobre Suporte)		R\$73.626 (sobre Suporte)

Tabela 5. Análise de sensibilidade com os custos de hospitalização relacionados à infusão de quimioterapia (razão de custo-efetividade para regimes selecionados).

Estratégia	Custo	Custo Incremental	Efetividade (em anos)	Efetividade Incremental (em anos)	C/E	C/E Incremental (ICER)
Suporte	R\$2.000	-	0.84	-	R\$2.145	-
Estratégia pré-revisão	R\$10.000	R\$8.000	1.01	0.17	R\$ 10.157	R\$50.156
Estratégia pós-revisão	R\$68.000	R\$58.000 (sobre estratégia pré-revisão)	1.75	0.74 (sobre estratégia pré-revisão)	R\$20.880	R\$35.413 (sobre suporte) (dominância estendida sobre estratégia pré-revisão)
		R\$67.000 (sobre suporte)		0.91 (sobre suporte)		

é custo-efetiva quando comparada com a estratégia anterior. A nova estratégia que associou o uso de oxaliplatina ou irinotecano mostrou um custo de R\$78.188 por ano de vida ganho, quando comparado com o regime inicial.

É importante salientar que esta análise possui algumas limitações. Para extração de dados referentes à eficácia, foram utilizados dados de diferentes ensaios clínicos randomizados, com diferentes coortes. Mesmo assumindo que as populações eram razoavelmente similares, do ponto de vista de fatores prognósticos, nem sempre estudos conduzidos com coortes diferentes podem ser comparados diretamente. Além disso, nosso modelo assumiu que em 1ª linha, 100% dos pacientes receberiam FOLFOX pela nova estratégia e, da mesma forma, 100% dos pacientes receberiam 5FU/LV, na estratégia anterior.

Outro ponto controverso é que utilizamos a expectativa de vida dos pacientes na avaliação de efetividade, sem considerar qualidade de vida. Apesar de os estudos de custo-utilidade serem mais completos, pois consideram os anos de vida ganhos ajustados pela qualidade de vida (QALY), o Brasil possui escassez destes dados relativos ao câncer colorretal. Por este motivo, optamos por não utilizar dados de utilidade.

Do ponto de vista prático, vale ressaltar que os resultados de nosso estudo não nos permitem afirmar simplesmente

que a incorporação dos esquemas FOLFOX/FOLFIRI não é custo-efetiva. É mais adequado afirmar que, dentro do atual modelo de sistema de reembolso brasileiro, a atualização simples das tabelas APAC não permitiu a incorporação dos novos esquemas de forma custo-efetiva, principalmente por não levar em conta a necessidade de internação para infusão contínua. O alto impacto dos custos de hospitalização relacionada à infusão de quimioterapia em nossa análise sugere a necessidade de serem avaliadas outras alternativas. Bombas de infusão domiciliar, medicamentos orais equivalentes (como capecitabina e UFT) e mesmo anticorpos monoclonais devem ser considerados. Além disso, outros estudos avaliando a utilização de esquemas com infusão de 5FU em bolus (como FLOX e IFL) podem ser necessários.

Recentemente, o Ministério da Saúde tem demonstrado interesse crescente na elaboração de diretrizes clínicas de abrangência nacional (Brasil, 2010; Brasil, 2011). e declara que critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade devem ser utilizados no Brasil, para avaliação de incorporação de tecnologias. Apesar disso, este processo de avaliação vem sendo criticado, seja pela indefinição de prazos e critérios adotados, bem como, pela não disponibilização dos resultados às esferas interessadas (Ferraz *et al.*, 2011). Sabemos que a decisão sobre incorporação ou não de

drogas de alto custo envolve interesses múltiplos, como sociedades médicas, organizações de pacientes, indústria farmacêutica e governo. E isto exige que o processo de tomada de decisão seja transparente, em tempo hábil, e embasada pelas melhores evidências científicas disponíveis (Pichon-Riviere *et al.*, 2010; Goetghebeur *et al.*, 2011).

Usando o tratamento do CCR metastático como um exemplo de avaliação, acreditamos que a adoção de critérios claros e objetivos para a incorporação de medicamentos oncológicos torna possível minimizar os problemas de gestão e de alocação dos recursos disponíveis, que colocam em risco a sustentabilidade do sistema público de saúde. Nossos resultados corroboram com a percepção de que existem outros desafios a serem ultrapassados, além da restrição orçamentária.

Conclusões

Da perspectiva do Sistema Único de Saúde, a atualização de valores de APAC feita pela nova proposta do Ministério da Saúde não permitiu a incorporação dos regimes quimioterápicos FOLFOX e FOLFIRI de maneira custo-efetiva. Estratégias que permitem a diminuição dos custos hospitalares devem ser discutidas, uma vez que as variáveis de eficácia encontram-se bem estabelecidas na literatura.

Referências bibliográficas

- Brasil, Ministério da Saúde do. Ministério da Saúde do Brasil. Mais Saúde - Direito de Todos 2008 – 2011. 2008.
- Brasil, Ministério da Saúde do. Consolidation of health technology assessment in Brazil. 2010. *Rev Saude Publica* 44(2): 381-3.
- Brasil, Ministério da Saúde do. A new Brazilian Committee for Incorporation of Health Technologies and its impact on Public Health System. 2011. *Rev Saude Publica* 45(5): 993-6.
- Buroker, T. R., M. J. O'Connell, et al. Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. 1994. *J Clin Oncol.* 12(1): 14-20.
- Cunningham, D., S. Pyrhonen, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. 1998. *Lancet.* 352(9138): 1413-8.
- Ferraz, M. B., P. C. Soares, et al. Health technology assessment in Brazil: what do healthcare system players think about it? 2011. *Sao Paulo Med J.* 129(4): 198-205.
- Fuchs, C. S., M. R. Moore, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. 2003. *J Clin Oncol.* 21(5): 807-14.
- Goetghebeur, M. M., M. Wagner, et al. Bridging Health Technology Assessment (HTA) and Efficient Health Care Decision Making with Multicriteria Decision Analysis (MCDA): Applying the EVIDEM Framework to Medicines Appraisal. 2011. *Med Decis Making.*
- Hollingworth, W. and C. Chamberlain. NICE recommendations for disinvestment. 2011. *BMJ.* 343: d5772.
- INCA. Estimativa 2010 - Incidência de Câncer no Brasil. Retrieved 01/jul/2011, from <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/>.
- Madden, M., P. Goldberg, et al. Double-blind randomised trial comparing 5-fluorouracil plus leucovorin to placebo for metastatic colorectal carcinoma. 2005. *Colorectal Dis.* 7(5): 507-12.
- Mendis, S., K. Fukino, et al. The availability and affordability of selected essential medicines for chronic diseases in six low- and middle-income countries. 2007. *Bull World Health Organ.* 85(4): 279-88.
- Ortun-Rubio. El establecimiento de prioridades. 2001. *Atención Primaria.* 27(9): 673-76.
- Paim, J., C. Travassos, et al. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. 2011. *Lancet.* 377(9779): 1778-97.
- Pichon-Riviere, A., F. Augustovski, et al. Health technology assessment for resource allocation decisions: are key principles relevant for Latin America? 2010. *Int J Technol Assess Health Care.* 26(4): 421-7.
- Taylor, R. S., M. F. Drummond, et al. Inclusion of cost effectiveness in licensing requirements of new drugs: the fourth hurdle. 2004. *BMJ.* 329(7472): 972-5.
- Tournigand, C., T. Andre, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. 2004. *J Clin Oncol.* 22(2): 229-37.
- Tsavaris, N., N. Ziras, et al. Two different schedules of irinotecan (CPT-11) in patients with advanced colorectal carcinoma relapsing after a 5-fluorouracil and leucovorin combination. A randomized study. 2003. *Cancer Chemother Pharmacol.* 52(6): 514-9.
- WHO. CHOosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE). Retrieved accessed in 04/Nov/2011, from http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html.
- Winawer, S. J. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. Colorectal cancer screening. 2007. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 21(6): 1031-48.
- Yabroff, K. R., E. B. Lamont, et al. Cost of care for elderly cancer patients in the United States. 2008. *J Natl Cancer Inst.* 100(9): 630-41.