

AVALIAÇÃO ECONÓMICA DA UTILIZAÇÃO DE CAPECITABINA

Como Tratamento de Primeira Linha em Doentes com Carcinoma Gástrico Avançado em Portugal

Ana MACEDO, Catarina PEREIRA, Joana GONÇALVES, Conceição SOUSA

RESUMO

Introdução: O cancro gástrico é uma doença com uma prevalência elevada em Portugal, com impacto na morbilidade e na mortalidade. A abordagem do cancro do estômago depende do estadiamento e do prognóstico no momento do diagnóstico. O único tratamento potencialmente curativo é a ressecção cirúrgica. Até à data a quimioterapia paliativa tem sido a única opção terapêutica com vantagem para doentes com cancro gástrico avançado irressecável ou após recidiva, com uma sobrevivência mediana de seis a nove meses. Entre os fármacos com conhecida actividade antitumoral, o 5-fluorouracilo (5-FU) e a cisplatina têm sido extensamente utilizados no cancro gástrico avançado, quer em monoterapia quer em associação. No entanto, a administração de 5-FU é feita por perfusão intravenosa, exigindo a colocação de catéter venoso central ou a hospitalização do doente, tornando-se assim pouco conveniente e pouco cómoda.

Objectivos: Avaliação do custo incremental da utilização de capecitabina no tratamento em primeira linha em doentes com carcinoma gástrico avançado em alternativa ao 5-FU, ambos em associação à cisplatina, em Portugal.

Metodologia: O estudo foi realizado na perspectiva do Serviço Nacional de Saúde (SNS) Português, através de uma análise de minimização de custos, considerando dados de um ensaio clínico de fase III (ML17032) que demonstram a não inferioridade da capecitabina *versus* 5-FU, ambos em associação com cisplatina. Foi desenvolvido um modelo de Markov para avaliação dos custos dos tratamentos, considerando uma coorte de doentes com carcinoma gástrico avançado e um horizonte temporal correspondente a cinco ciclos. Esta análise considerou apenas custos directos.

Resultados: A análise custo-incremental mostrou uma poupança de 5.868,60€ por doente na terapêutica com capecitabina (cenário base). Os resultados obtidos considerando cenários alternativos (análise de sensibilidade), nomeadamente o relacionado com a forma de administração de 5-FU, corroboraram o resultado de poupança do cenário base.

Conclusões: A análise efectuada demonstrou que a utilização de capecitabina+cisplatina (CAP-cis) permite uma redução de custos face à alternativa 5-FU+cisplatina (5-FU-cis). A capecitabina demonstrou eficácia clínica não inferior ao 5-FU e tem uma forma de administração mais conveniente e cómoda. Adicionalmente não implica risco de complicações associadas à administração perfusional IV, reduzindo consequentemente a necessidade de ocupação hospitalar. A substituição de 5-FU por capecitabina demonstrou ser economicamente mais vantajosa.

A.M., J.G.: Farmacologia Clínica e Ensaios Clínicos. KeyPoint Consultoria Científica. Lisboa
C.P., C.S.: Pharmacoeconomic Manager, Oncology Medical Marketing. Roche Farmacêutica Química. Lda.

© 2009 CELOM

SUMMARY

ECONOMIC EVALUATION OF CAPECITABINE USE

As First Line Treatment in Patients with Advanced Gastric Carcinoma in Portugal

Introduction: Gastric cancer is a highly prevalent disease in Portugal with impact on morbidity and mortality. The approach to a stomach cancer depends on the disease status and prognosis at the time of diagnosis. Surgical resection is the only potentially curative treatment. Up to now, palliative chemotherapy has been the only advantageous therapy option for patients with unresectable advanced gastric cancer or after recurrence, with a median survival of six to nine months. Among the drugs with a known antitumor activity, 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin have been widely used in advanced gastric cancer, either in monotherapy, or in combination. However, 5-FU is administered by intravenous infusion, which requires the insertion of a central venous catheter or the patient's hospitalization and is therefore inconvenient and uncomfortable.

Objectives: Evaluation of the incremental cost in Portugal of using capecitabine as first line treatment in patients with advanced gastric carcinoma as an alternative to 5-FU, both used in association with cisplatin.

Methods: The study was carried out using the Portuguese National Health Service (NHS) perspective, through an analysis of cost minimization, considering data from a phase III clinical study (ML17032) that demonstrates the non-inferiority of capecitabine versus 5-FU, both in association with cisplatin. A Markov model was developed to evaluate the treatment costs, using a cohort of patients with advanced gastric carcinoma and a timeframe of five cycles. This analysis considered only direct costs.

Results: The incremental cost analysis demonstrated savings of 5,868.60€ per patient with capecitabine therapy (base scenario). The results obtained when considering alternative scenarios (sensitivity analysis), particularly that related to the 5-FU administration method, reinforce the base scenario savings result.

Conclusions: The analysis conducted demonstrated that the use of capecitabine+cisplatin (CAP-cis) allows a cost reduction when compared to the alternative 5-FU+cisplatin (5-FU-cis). Capecitabine clinical efficacy is not inferior to 5-FU and it has a more convenient and comfortable administration method. It also eliminates the risk of complications associated with intravenous perfusion, consequently reducing the need for hospitalisation. The replacement of 5-FU with capecitabine is shown to be economically advantageous.

INTRODUÇÃO

A grande maioria dos casos de cancro do estômago são carcinomas gástricos, sendo os linfomas e os tumores mesenquimatosos os mais predominantes entre os tumores não epiteliais. O cancro do estômago apresenta-se de forma assintomática, embora cerca de 50% dos doentes possam apresentar queixas gastrointestinais não específicas, como a dispepsia. Este facto atrasa muitas vezes o diagnóstico, estimando-se que cerca de 80% dos doentes de cancro do estômago se apresente com tumores em estágio já avançado no momento do diagnóstico, que coincide com o aparecimento de sintomas que podem incluir náuseas, perda de peso, dor nas costas, dor epigástrica, hemorragias gastrointestinais ou perfuração¹. Os doentes com cancros circunscritos à mucosa e sub-mucosa têm uma taxa de sobrevivência a cinco anos, de cerca de 95%. Os tumores que invadem o músculo liso têm uma taxa de

sobrevivência a cinco anos de 60% a 80%, enquanto os tumores que invadem a membrana serosa e sub-serosa têm, em média, uma taxa de sobrevivência a cinco anos inferior a 50%².

A maioria dos doentes com doença localmente avançada pode beneficiar de quimioterapia pré-operatória, que poderá levar à diminuição do tamanho do tumor e conduzir a taxas mais elevadas de ressecabilidade. Contudo, os resultados de ensaios de fase II são contraditórios e ainda não existe uma terapêutica óptima.

Nos doentes com cancro gástrico avançado irressecável ou após recidiva, a quimioterapia paliativa tem sido, até à data, a única opção terapêutica com vantagem, com uma sobrevivência mediana de seis a nove meses³. Os fármacos mais frequentemente utilizados são o 5-fluorouracilo (5-FU), a doxorrubicina e a cisplatina, sendo o sucesso maior em regimes de associação do que em monoterapia. Existem regimes citotóxicos alternativos que

incluem oxaliplatina, irinotecano, docetaxel e fluoropirimidinas orais, como a capecitabina⁴.

O desenvolvimento da quimioterapia tem-se concentrado em terapêuticas de administração por via intravenosa (i.v.) em vez da via oral, pois historicamente a via i.v. tem sido percebida como a via de administração preferencial, permitindo atingir concentrações plasmáticas mais consistentes e mais elevadas. Por sua vez, a perfusão contínua de 5-FU é o esquema preferido, quando comparado com o regime de bólus, dado o perfil de toxicidade favorável e eficácia melhorada. Todavia, os regimes de perfusão contínuos de 5-FU têm alguma complexidade devido ao uso de bombas de perfusão portátil e cateteres venosos centrais. As principais complicações incluem a trombose venosa, a infecção e o deslocamento do catéter⁵.

A capecitabina é um carbamato de fluoropirimidina não-citotóxico, de administração oral, que actua como precursor da fracção citotóxica 5-FU. É absorvida através da mucosa intestinal e é activada via várias etapas enzimáticas a nível hepático e a nível do tecido tumoral, através da conversão nos seus metabolitos 5'-desoxi-5-fluorocitidina (5'DFCR) e 5'-desoxi-5-fluoruridina (5-DFUR). A 5-DFUR é posteriormente metabolizada pela timidina fosforilase (TP) em 5-FU nas células tumorais. Os níveis de TP são mais elevados no tecido tumoral do que no tecido normal, o que leva a maiores concentrações de 5-FU no tumor do que nos tecidos normais. Esta taxa de conversão superior nas células tumorais em relação à conversão nos tecidos normais, permite a administração demorada de 5-FU, oferecendo vantagens na flexibilidade do regime, na redução das exigências de recursos do serviço de saúde e dos preços de administração e na hospitalização relacionada com toxicidade, o que pode reduzir o preço total do tratamento^{5,6}.

A capecitabina está aprovada para o tratamento de primeira linha de cancro gástrico avançado, em associação com um regime de platina, tendo os dados resultantes de ensaios clínicos de fase III demonstrado a sua não inferioridade face ao 5-FU^{7,8}.

Uma avaliação económica é um estudo dos vários custos associados a um determinado fármaco ou regime de tratamento, havendo a possibilidade de efectuar diferentes tipos de análises. Neste contexto, realizou-se uma análise de minimização de custos, cujo objectivo foi determinar o custo de tratamento com capecitabina face ao tratamento *standard* com 5-FU⁸.

MATERIALE MÉTODOS

O estudo recorreu à modelização: *Xeloda Preliminary Economic Model for First-Line Treatment in Advanced*

Gastric Cancer (Version 3.2 March, 2007). Trata-se de um modelo de Markov, que avalia os custos do tratamento com capecitabina (oral) + cisplatina (bólus IV) *versus* 5-FU + cisplatina (bólus IV), considerando uma coorte de doentes com carcinoma gástrico avançado, em primeira linha de tratamento. Nesta análise de minimização de custos consideraram-se os custos por ciclo de tratamento e um horizonte temporal correspondente a cerca de cinco ciclos (mediana do número de ciclos efectuados pelos doentes incluídos no ensaio principal – ML17032 – de Kang et al⁷).

A coorte hipotética de doentes foi definida com base no ensaio clínico ML17032 considerando doentes entre os 18 e os 75 anos (idade média 55 anos), com carcinoma gástrico avançado ou metastático, com pelo menos uma lesão mensurável e, que não tivessem realizado tratamentos prévios para esta patologia.

Os cálculos subjacentes ao modelo incluíram consumo de recursos e custos associados ao tratamento. O resultado final da análise é apresentado sob a forma de custo incremental, que representa a diferença entre o custo das duas opções em análise.

Comparadores – Neste estudo a terapêutica com capecitabina + cisplatina (CAP-cis) foi comparada com 5-FU + cisplatina (5-FU-cis).

Horizonte Temporal – Considerou-se um horizonte temporal de cinco ciclos, assumindo-se ciclos de 21 dias (14 + 7 dias de descanso).

Identificação e medição das consequências – Uma vez que se trata de uma análise de minimização de custos, não se avaliaram consequências, excepto a ocorrência de eventos adversos. De acordo com o ensaio clínico ML 17032 de Kang et al⁷, a frequência de ocorrência de eventos adversos considerada foi a seguinte:

Quadro 1 – *Frequência de eventos adversos*

Eventos adversos	Capecitabina + Cisplatina	5-FU+Cisplatina
Neutropénia febril	0%	1%
Neutropénia	16%	19%
Trombocitopénia	2%	1%
Anemia	5%	3%
Leucopénia	3%	4%
Estomatite	2%	6%

RESULTADOS

Identificação de Custos – Os custos referentes à hospitalização basearam-se na tabela de preços das instituições e serviços integrados no Serviço Nacional de Saúde, Portaria nº 110-A/2007, publicada em Diário da República – I Série nº 16 de 23 de Janeiro de 2007.

Os preços dos medicamentos basearam-se nos valores da Lista de Preços da Direcção Geral das Actividades Económicas, Fevereiro e Março de 2007, considerando a dosagem que melhor se adequa à dose diária prescrita.

Na análise utilizaram-se três tipos de custos directos: 1) custos associados à administração de fármacos; 2) custos dos fármacos; e 3) custos associados ao tratamento de eventos adversos.

1. Custos associados à administração de fármacos -

No cenário base estes custos incluíram:

- custos associados à administração de 5-FU: Custo de internamento – 1.857,04 € (GDH); Custos adicionais por administração concomitante de cisplatina – consideraram-se como inexistentes;
- Custo de administração de cisplatina em doentes a fazer capecitabina – foi considerado o custo de um dia em Hospital de Dia – 360,26 € (GDH 410);
- Custo de consultas em ambulatório – considerou-se uma consulta em ambulatório – 30 €.

2. Custos dos fármacos – Custos associados à quimioterapia – Os custos relacionados com 5-FU e com cisplatina não foram incluídos no modelo, uma vez que, sendo estes fármacos administrados em contexto de internamento em Hospital de Dia, o seu custo já é assumido aquando da utilização de valor de referência do GDH.

De acordo com os dados do painel de peritos, considerou-se que a capecitabina é administrada em cinco ciclos, na dose 1000 mg/m², duas vezes por dia, durante duas semanas, seguida de um período de descanso de sete dias. Assume-se um valor médio de superfície corporal de 1,6 m². Assim sendo, o modelo considerou uma dose de

Quadro 2 – Custo médio por evento adverso, considerando o custo e a probabilidade de ocorrência

	Capecitabina + cisplatina	5-FU + cisplatina
Neutropénia febril	N/C	31,35 €
Neutropénia	N/C	N/C
Trombocitopénia	N/C	N/C
Anémia	22,22 €	13,33 €
Leucopénia	N/C	N/C
Estomatite	7,36 €	22,09 €
Total	29,58 €	65,77 €

N/C – não foram considerados custos

capecitabina de 3200 mg/dia, durante 14 dias (correspondendo a uma dose total de 224.000 mg). O preço considerado foi de 66,27 € para a embalagem de 60 comprimidos a 150 mg e de 443,46 € para a embalagem de 120 comprimidos a 500 mg.

3. Custos do tratamento de eventos adversos – Relativamente aos eventos adversos foram considerados custos de hospitalização, hospital de dia, consultas, tratamento farmacológico e meios complementares de diagnóstico.

Os custos médios por evento adverso são apresentados no Quadro 2.

Custos totais

Dado o tipo de estudo e o seu horizonte temporal, não se considerou qualquer taxa de actualização.

A análise global dos custos directos envolvidos na terapêutica com CAP-cis e 5-FU-cis (Quadro 3) foi efectuada através do somatório de cada parcela: custo de administração, custo com fármacos e custo total com eventos adversos. O custo total da terapêutica por doente com CAP-cis e 5-FU-cis foi estimado em 3.483,37€ e 9.351,97€, respectivamente.

Quadro 3 – Resumo dos custos directos

Custos	Capecitabina + cisplatina	5-FU + cisplatina	DIF
Custo com fármacos	€ 1.652,49	N/C	€ 1.652,49
Custos de administração	€ 1.801,30	€ 9.285,20	- € 7.483,90
Custo total com eventos adversos	€ 29,58	€ 66,77	- € 37,19
Total	€ 3.483,37	€ 9.351,97	- € 5.868,60

N/C – não foram considerados custos

DIF - Diferencial

Quadro 4 – *Análise de sensibilidade*

Variável	Máximo e Mínimo	Custo incremental
Cenário base		- € 5.868,60
Custos com administração de 5-FU	5 dias em Hospital Dia	- € 5.589,90
	2 dias em Hospital Dia	- € 186,00
Custos com tratamento de eventos adversos	15% mais baixo	- € 6.012,80
	15% mais alto	- € 5.856,02

Análise de sensibilidade

Efectuaram-se análises de sensibilidade (*one-way*) considerando as variáveis de maior incerteza. As variáveis incluídas na análise de sensibilidade foram: a) Custos de administração do 5-FU – consideraram-se como cenários alternativos a utilização de Hospital de Dia durante cinco dias e de Hospital de Dia durante dois dias (primeiro dia para colocação da bomba de perfusão e último dia para a retirar) e b) Custos do tratamento de eventos adversos – assumiu-se um custo 15% mais elevado e 15% mais baixo. Os resultados das análises de sensibilidade são apresentados no Quadro 4.

DISCUSSÃO

O cancro gástrico é uma doença com uma prevalência elevada em Portugal, com impacto na morbilidade e na mortalidade.

Actualmente a terapêutica para o cancro gástrico é ainda limitada, sendo a única terapêutica potencialmente curativa a ressecção cirúrgica.

Os regimes de quimioterapia mais utilizados são os constituídos pela associação de cisplatina, 5-FU com ou sem antraciclina (doxorubicina e epirrubina). A taxa de resposta global destes fármacos em monoterapia é na ordem dos 10-20%, pelo que as associações de fármacos têm sido estudadas de forma extensiva no cancro gástrico avançado e sugerem ser mais efectivas do que os fármacos em monoterapia. A associação de 5-FU e cisplatina é considerada a referência no tratamento do cancro gástrico.

Diversos ensaios de fase II e III, realizados nesta patologia, mostraram que a capecitabina tem uma eficácia não inferior ao 5-FU. Assim sendo, este fármaco apresenta como vantagens o facto de ser administrado por via oral, facto que tem impacto não só na qualidade de vida dos doentes, como também se reflecte nos recursos e custos inerentes ao tratamento.

A presente análise de custo-incremental mostrou, no cenário base, que a associação CAP-cis permite uma poupança de 5.868,60 euros por doente, comparativamente com a associação 5-FU-cis (considerando a realização de cinco ciclos de tratamento e o regime de internamento para a administração de 5-FU). Nesta análise apenas foram contabilizados custos directos.

A análise de sensibilidade referente aos custos de administração de 5-FU, considerou dois cenários alternativos, nomeadamente a utilização de Hospital de Dia durante cinco dias e utilização de Hospital de Dia durante dois dias (dia um para colocação de bomba infusora e dia cinco para a retirar) e demonstrou que a associação CAP-cis permite uma poupança de 5.589,90 € e 186,00 €, respectivamente.

Uma das principais limitações inerentes ao modelo apresentado é a escassez de dados específicos para Portugal. No entanto, esta limitação é de alguma forma ultrapassada uma vez que as diversas análises de sensibilidade efectuadas mostram variações pequenas dos resultados finais, que se mantiveram sempre favoráveis à utilização de capecitabina, traduzindo a robustez dos resultados obtidos.

CONCLUSÃO

O estudo apresentado, desenvolvido na perspectiva do SNS português, avaliou o custo incremental da utilização de capecitabina *versus* 5-FU, em associação com cisplatina, em doentes com cancro gástrico avançado, tendo demonstrado que a utilização de capecitabina permite uma poupança de recursos e custos directos, que poderá ser ainda maior se considerada na perspectiva da sociedade.

Conflito de interesses:

Este estudo foi financiado pela Roche Farmacêutica Clínica, Lda. e teve a consultoria científica da KeyPoint.

Fontes de financiamento:

Roche Farmacêutica Clínica, Lda.

BIBLIOGRAFIA

1. BRANICKI FJ, GOTLEY DG: Gastric cancer. In Morris D, Kearsley J, Williams C, eds, Cancer: a comprehensive clinical guide. Harwood Academic Publishers 1998;165-9
2. YOSHIKAWA K, MARUYAMA K: Characteristics of gastric cancer invading to the proper muscle layer – with special reference to mortality and cause of death, *Jpn J Clin Oncol* 1985;15:499-503
3. LEE SS, LEE JL, RYU MH et al: Combination Chemotherapy with Capecitabine (X) and Cisplatin (P) as First Line Treatment in Advanced Gastric Cancer: Experience of 223 Patients with prognostic Factor Analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:30-7
4. CUNNINGHAM D, JOST LM, PURKALNE G, OLIVEIRA J: ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of gastric cancer. *Ann Oncol* 2005;16(Suppl 1):i22-i23
5. BRITO RA, MEDGYESY D, ZUKOWSKI TH et al: Fluoropyrimidines: A Critical Evaluation. *Oncology* 1999;57(S1):2-8
6. European Medicines Agency: Relatório Público Europeu de Avaliação – XELODA (EMA/H/C/316). London: 2008
7. KANG Y, KANG WK, SHIN DB et al: Randomized phase III trial of capecitabine/cisplatin vs. continuous infusion of 5-FU/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: efficacy and safety results. *J Clin Oncol* 2006;24(18S)(June 20 Suppl):Abstract LBA4018
8. CUNNINGHAM D et al: Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial. *Clin Oncol* 2006;24 (18S)(June 20 Suppl):Abstract LBA4017
9. FAN L, LIU WC, ZHANG YJ et al: Oral xeloda plus bi-platinu two-way combined chemotherapy in treatment of advanced gastrointestinal malignancies. *World J Gastroenterol* 2005; 11(28):4300-4