

AVALIAÇÃO ECONÓMICA DE ERLOTINIB, DOCETAXEL E PEMETREXEDO EM TRATAMENTO DE SUORTE NO TRATAMENTO DE 2ª LINHA DE DOENTES COM CANCRO DO PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS EM PORTUGAL

3º Congresso Português do Cancro do Pulmão
23-25 Outubro, 2008
Albufeira
Poster nº. PO25

Almodovar T¹, Araújo A², Barata F³, Parente B⁴, Queiroga H⁵, Sotto-Mayor R⁶, Teixeira E⁷, Pereira C⁸, Pereira H⁹, Negreiro F¹⁰, Silva C¹¹
¹Serviço de Pneumologia-Instituto Português de Oncologia de Lisboa; ²Coordenador da Clínica de Patologia do Pulmão, Serviço Oncologia Médica, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil – Centro do Porto; ³Responsável de Pneumologia Oncológica, Centro Hospitalar de Coimbra; ⁴Directora do Serviço de Pneumologia – Centro Hospitalar de V.N. Gaia; ⁵Coordenador da Consulta de Pneumologia Oncológica, Hospital de S. João, Porto; ⁶Chefe de Serviço de Pneumologia – Hospital de Santa Maria, CHLN Lisboa; ⁷Assistente Graduada do Serviço de Pneumologia – Hospital de Santa Maria, CHLN Lisboa; ⁸Pharmacoeconomic Manager – Departamento Market Access & Health Economics, Roche Farmacéutica Química, Lda.; ⁹Medical Marketing, Roche Farmacéutica Química, Lda.; ¹⁰Bioestatista, Eurotrial – Consultores Científicos, Lisboa; ¹¹Bioestatista Sénior, Eurotrial – Consultores Científicos, Lisboa

INTRODUÇÃO

- Mais de meio milhão de novos casos de cancro do pulmão são diagnosticados anualmente, no mundo¹;
- Em Portugal, estima-se uma incidência de cerca de 34 novos casos de cancro do pulmão/100.000 habitantes nos últimos anos (28 novos casos /100.000 para o homem e 6 novos casos /100.000 para a mulher)² e a mortalidade continua a aumentar³;
- O cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) apresenta uma sobrevivência de cerca de 12% a 5 anos, em todos os estádios⁴;
- A cirurgia é o tratamento de eleição, mas apenas aproximadamente 20% dos tumores têm indicação para uma potencial ressecção curativa⁴;
- Actualmente estão autorizados, para tratamento em 2ª linha do CPNPC em estadio avançado, o docetaxel, pemetrexedo ou erlotinib⁴ [inibidor da tirosina quinase do receptor do factor de crescimento epidérmico/ receptor tipo 1 do factor de crescimento epidérmico humano (EGFR também conhecido como HER1)].
- O erlotinib está indicado no tratamento de doentes com CPNPC localmente avançado ou metastizado, após falência de pelo menos um regime de quimioterapia⁵.

OBJECTIVO

Avaliar os custos e benefícios clínicos de erlotinib no tratamento em 2ª linha do CPNPC localmente avançado ou metastizado, comparativamente com docetaxel, pemetrexedo ou tratamento de suporte através de uma análise de custo-utilidade (custo incremental por *Quality Adjusted Life Years - QALYs*) e de uma análise de minimização de custos (custo incremental por Ano de Vida Ganho - AVG).

MÉTODOS

Análise custo-utilidade

Para estimar o custo-utilidade da terapêutica com erlotinib *versus* tratamento alternativo (docetaxel, pemetrexedo ou tratamento de suporte), utilizou-se um modelo de três estados de saúde que pretende mimetizar o percurso do doente com CPNPC e as consequências clínicas que são observadas em ensaios clínicos (Figura 1).

No início da simulação todos os doentes encontram-se no estado "livre de progressão", de onde poderão transitar para outro estado de saúde (B ou C) ou manter-se no mesmo (A). Após progressão, o doente pode manter-se neste estado (D) ou transitar para o estado "morte" (E).

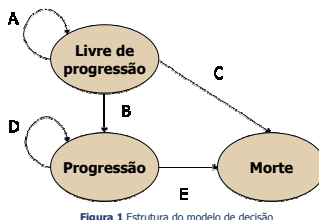


Figura 1 Estrutura do modelo de decisão

Análise minimização de custos

Dado não existirem ensaios clínicos em paralelo que comparem directamente a eficácia de erlotinib com docetaxel e/ou pemetrexedo, realizaram-se comparações indirectas entre os 3 regimes de tratamento, com base nos ensaios clínicos principais respectivos. Não tendo sido demonstrada diferença em termos de sobrevivência, os resultados de custo-efectividade (i.e. custo por Ano de Vida Ganho) restringiram-se a uma análise de minimização de custos.

População

Cooorte hipotética de doentes portugueses com CPNPC localmente avançado ou metastizado com falência de um regime prévio de quimioterapia (2ª linha). O modelo permite ainda estimar resultados para as seguintes sub-populações de doentes: um ou mais regimes prévios de quimioterapia (2ª e 3ª linhas), um ou mais regimes prévios de quimioterapia (2ª e 3ª linhas) com estádios ECOG PS 0-1 e dois ou mais regimes prévios de quimioterapia (3ª linha).

Pressupostos do modelo

- Três tratamentos activos (erlotinib, docetaxel e pemetrexedo) e tratamento de suporte;
- Os doentes encontram-se no estado de saúde "livre de progressão" e a transição para os restantes estados de saúde faz-se em ciclos de 1 mês, com correcção para meio-ciclo;
- Horizonte temporal de 24 meses (2 anos), com a possibilidade de extrapolação até aos 36 meses (3 anos) para as populações ITT e em tratamento de 3ª linha, através da distribuição Weibull e Log-logística;
- Taxa de actualização anual de 5% para custos e consequências (QALYs; AVG)⁶;
- Perspectiva do Sistema Nacional de Saúde (SNS) Português (custos directos médicos suportados pelo SNS);
- Sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global idênticas entre os três tratamentos activos.

Tabela 1 Utilidades consideradas no modelo

Estados de saúde	Utilidade	Erro Padrão (EP)
Livre de progressão	0,451	0,170
Progressão	0,217	0,011
Morte	0	0
Eventos adversos		
Rash	0,403	0,166
Diarreia	0,325	0,148
Náusea	0,315	0,146
Estomatite	0,321	0,136
Neutropenia	0,324	0,156
Neutropenia febril	0,194	0,114
Neuropatia	0,306	0,163

Fonte: Estudo de utilidade realizado no Reino Unido (n = 154)

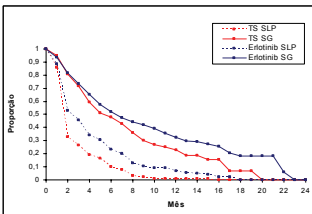


Figura 2 Curvas de Kaplan Meier para sobrevivência aos 2 anos (TS – tratamento de suporte; SLP – sobrevivência livre de progressão; SG – sobrevivência global)

- Utilidades obtidas a partir de um estudo de utilidade realizado no Reino Unido, em pessoas saudáveis (n=154), utilizando a escala visual analógica do EQ-5D (Tabela 1).
- O cálculo dos QALYs em cada ciclo foi efectuado considerando a proporção de doentes com e sem eventos adversos.

Consumo de recursos e custos

- O consumo de recursos foi estimado através de painel Delbecq (6 pneumologistas e 1 oncologista);
- O custo unitário da medicação, consultas de especialidade, hospitalizações, exames laboratoriais e complementares foram estimados a partir de fontes oficiais (Tabela de Grupos de Diagnósticos Homogêneos, Relatórios de Contabilidade Analítica dos hospitais e INFARMED). Os preços foram actualizados para 2008, considerando-se uma taxa de inflação anual de aproximadamente 3%;
- O custo da medicação reservada a utilização em meio hospitalar foi obtido a partir da base de dados da Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS) (preços sem IVA);
- Calculou-se o custo do tratamento considerando uma área de superfície corporal de 1,7 m² e as doses recomendadas no Resumo das Características do Medicamento respectivo: 150 mg por dia de erlotinib, 75 mg/m² de docetaxel (administrado no 1º dia de cada ciclo de 21 dias) e 500 mg/m² de pemetrexedo (administrado no 1º dia de cada ciclo de 21 dias).

Tabela 2 Sumário dos custos utilizados no modelo

Estados de saúde	Custo médio total/doente/mês	Consumo de recursos
Livre de progressão	675,48 €	hospitalizações, consultas, exames e procedimentos
Progressão	2.959,49 €	hospitalizações, consultas, medicação concomitante, exames e procedimentos
Eventos adversos		
Rash	865,45 €	hospitalizações, consultas e medicação concomitante
Anorexia	632,75 €	hospitalizações, consultas e medicação concomitante
Diarreia	2.958,12 €	hospitalizações, consultas e medicação concomitante
Náusea	893,71 €	hospitalizações, consultas e medicação concomitante
Infecção	1.908,65 €	hospitalizações e consultas
Estomatite	2.245,75 €	hospitalizações, consultas, medicação concomitante, exames e procedimentos
Neutropenia (grau 3)	41,36 €	medicação concomitante
Neutropenia (grau 4)	602,24 €	hospitalizações, consultas, medicação concomitante, exames e procedimentos
Neutropenia febril	3.311,25 €	hospitalizações, consultas e medicação concomitante
Fadiga	197,14 €	hospitalizações, consultas e medicação concomitante
Neuropatia	108,85 €	hospitalizações, consultas e medicação concomitante
Medicação		
Erlotinib	70,00 € (por comprimido de 150 mg)	Roche Farmacéutica Química, Lda.
Docetaxel	169,26 € e 666,74 € (por 1 frasco de 20 mg e 80 mg, respectivamente)	Catálogo da ACSS
Pemetrexedo	983,12 € (por 1 frasco de 500mg)	Média do preço de venda (informação obtida junto de dois hospitais)

ACSS – Administração Central do Sistema de Saúde (consulta entre Janeiro e Fevereiro de 2008)

RESULTADOS

Os resultados da análise-base (tratamento em 2ª linha, 2 anos) (Tabela 3) indicam que:

- O valor de QALYs é mais elevado com erlotinib (0,24), comparativamente a docetaxel (0,22), pemetrexedo (0,23) ou tratamento de suporte (0,18);
- O custo total por doente com erlotinib (26.428 €) é menor, comparativamente com docetaxel (29.160 €) ou com pemetrexedo (32.334 €) e superior, comparativamente com tratamento de suporte (15.752 €);
- Erlotinib é "dominante" (maior eficácia e menor custo) *versus* docetaxel ou pemetrexedo (análise custo-utilidade).

Tabela 3 Análise-base: tratamento em 2ª linha com erlotinib vs tratamento de suporte, docetaxel ou pemetrexedo (valores por doente)

Análise aos 2 anos	Erlotinib	Tratamento de suporte	Docetaxel	Pemetrexedo
Análise minimização de custos				
Custo	26.428 €	15.752 €	29.160 €	32.334 €
Anos de Vida Ganhos	0,76	0,60	0,76	0,76
Custo incremental por Ano de Vida Ganho	-	67.215 €*	Erlotinib reduz os custos	Erlotinib reduz os custos
Análise custo-utilidade				
Custo	26.428 €	15.752 €	29.160 €	32.334 €
QALY	0,24	0,18	0,22	0,23
Custo incremental por QALY ganho	-	170.425 €*	Erlotinib é dominante	Erlotinib é dominante
Tipo de recursos				
Livre de progressão	2.781€	1.760 €	2.781 €	2.781 €
Após progressão	14.890 €	13.726 €	14.890 €	14.890 €
Aquisição do medicamento	8.070 €	0 €	6.771 €	11.335 €
Administração do medicamento	0 €	0 €	1.888 €	1.850 €
Eventos adversos	686 €	267 €	2.830 €	1.478 €
Custo total	26.428 €	15.752 €	29.160 €	32.334 €
Custo incremental vs erlotinib	-	-10.676 €	2.732 €	5.906 €

* Valores calculado pelo modelo (sem considerar arredondamentos)

- Considerando um cenário hipotético de tratamento de 1000 doentes com CPNPC localmente avançado ou metastizado com erlotinib, em substituição do tratamento com docetaxel ou pemetrexedo, estima-se que a poupança anual para o SNS, considerando taxas de substituição entre os 5% e 65%, variaria entre 133.911 € – 1.740.840 € e entre 280.937 € – 3.652.181 €, respectivamente.
- A análise de sensibilidade determinística concluiu que os resultados obtidos na análise-base são robustos, i.e. considerando outro tipo de sub-população (2ª e 3ª linhas com ECOG PS 0 a 1 ou 3ª linha de tratamento) e um horizonte temporal de 3 anos (Weibull ou Log-logística), o erlotinib mantém-se a terapêutica com menor custo por doente (*vs* tratamentos activos).
- Na análise de sensibilidade probabilística (Tabela 4) fizeram-se variar em ± 20% os valores referentes ao consumo e custo dos recursos. Os resultados desta análise mostraram-se idênticos aos obtidos na análise-base, o que constitui uma validação interna dos resultados do modelo.

Tabela 4 Análise de sensibilidade aos 2 anos: tratamento em 2ª linha com erlotinib vs tratamento de suporte, docetaxel ou pemetrexedo (valores por doente)

Tipo de recursos	Erlotinib	Tratamento de suporte	Docetaxel	Pemetrexedo
Livre de progressão	2.777€	1.752 €	2.776 €	2.772 €
Após progressão	14.719 €	13.486 €	14.702 €	14.880 €
Aquisição do medicamento	8.087 €	0 €	6.784 €	11.333 €
Administração do medicamento	0 €	0 €	1.891 €	1.850 €
Eventos adversos	684 €	267 €	2.453 €	1.469 €
Custo total	26.267 €	15.502 €	28.608 €	32.304 €
Custo incremental vs erlotinib	-	-10.765 €	2.341 €	6.037 €

CONCLUSÕES

A substituição de docetaxel ou pemetrexedo por erlotinib, poderá contribuir para uma redução considerável dos gastos do SNS no tratamento de doentes com CPNPC localmente avançado ou metastizado, com um ganho em termos de QALYs.

