

Gestione del paziente affetto da carcinoma del colon retto metastatico: conseguenze economiche dei diversi percorsi terapeutici



Stefania Lopatriello ⁽¹⁾, Cristina Negrini ⁽¹⁾, Domenico Amoroso ⁽²⁾, Sara Donati ⁽²⁾

ABSTRACT

The clinical pattern of Metastatic ColoRectal Cancer patients, receiving first-line infusional 5-FU or oral capecitabine (CAP) chemotherapies, was valorized in the perspective of the Italian NHS. A cost-minimization analysis was implemented on the basis of retrospective data from 5 centers. 202 subjects: 126 receiving 5-FU-association, 10 5-FU-monotherapy; 31 CAP-association, 35 CAP-monotherapy. Therapeutic patterns differed as to chemotherapy administration resources consumption: 5-FU was administered in Day Hospital and CAP in the outpatient setting. Mean total cost/patient was in the range of € 6,841 (monotherapy-5-FU)- € 12,620 (association-5-FU) and € 2,056 (monotherapy-CAP)-€ 9,745 (association-CAP). The infusional administration route of 5-FU was the driver of costs.

Keywords: Oral, infusional chemotherapy, clinical pattern, costs
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2009; 10(3): 129-134

INTRODUZIONE

La comunità scientifica italiana sta recentemente rivolgendo la propria attenzione allo sviluppo di una logica multidisciplinare di valutazione delle tecnologie sanitarie in cui, a considerazioni cliniche, siano affiancate considerazioni di tipo organizzativo ed economico, che non tralascino il punto di vista del paziente, ampliando, di fatto, la prospettiva d'analisi dall'ambito sanitario a quello sociale. In quest'ottica, i trattamenti farmacologici non possono essere valutati come un momento a se stante della cura del paziente, ma devono essere esaminati nel contesto del percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale, soprattutto se le caratteristiche peculiari dei farmaci stessi modificano il percorso di erogazione della cura, con un impatto di tipo organizzativo ed economico. Queste considerazioni si applicano integralmente alla valutazione dell'impiego di capecitabina (CAP), in alternativa a 5-fluorouracile (5-FU) nel trattamento del carcinoma del colon retto. CAP è una fluoropirimidina carbammato non citotossica, che agisce come precursore somministrabile per via orale della forma citotossica 5-FU, che si somministra invece per via infusionale. Studi clinici randomizzati hanno supportato l'indicazione di capecitabina nei pazienti affetti da carcinoma del colon retto metastatico (CCRM), sia in monoterapia sia in combinazione con altri medicinali chemioterapici in alter-

nativa a 5-FU, in monoterapia [1] o in associazione, somministrato per via infusionale [2-4]. Numerose analisi, condotte nell'ambito della realtà sanitaria italiana [5-7], hanno evidenziato che le differenze nelle modalità di somministrazione, parenterale e orale, e nel profilo di tossicità dei due farmaci comportano differenze nel consumo di risorse dei pazienti.

Obiettivo di questo lavoro è stato ricostruire il percorso terapeutico del paziente italiano affetto da CCRM, in terapia infusionale od orale, a livello nazionale, indagando le eventuali possibili variazioni a livello regionale, e stimare le possibili differenze nel consumo di risorse e dei relativi costi conseguenti alle differenze di percorso clinico.

MATERIALI E METODI

È stata condotta un'analisi di costo-minimizzazione, basata sulla raccolta retrospettiva di dati riguardanti pazienti affetti da CCRM, afferenti a 5 centri oncologici, distribuiti sul territorio nazionale (Piemonte, Veneto, Toscana, Marche, Sicilia). La chemioterapia di prima linea, completata entro il 30-11-2006, della durata non superiore a 12 mesi comprendeva CAP oppure 5-FU/levofolinato in monoterapia o in associazione con altri chemioterapici; 5-FU poteva essere somministrato mediante qualunque schema terapeutico, purché infusionale. I centri hanno fornito informazioni sull'esistenza di

⁽¹⁾PBE Consulting, Verona

⁽²⁾Unità di Oncologia Medica, Ospedale Versilia Azienda USL n.12 di Viareggio e Istituto Toscano Tumori

Corresponding author

Stefania Lopatriello
stefania.lopatriello@pbe.it

Tabella I

Costi unitari (valori 2008) delle risorse sanitarie consumate

* DRG 466: accesso in Day Hospital; il centro di Padova effettua il ricovero ordinario su 6 pazienti (DRG 173 pari a € 3.647) [9]

^ DRG 410: regime di Day Hospital [9]

Voce di costo	Costo
Chemioterapici [10]	
- Fluorouracile	0,002 €/mg
- Capecitabina	0,006 €/mg
- Irinotecan	1,024 €/mg
- Oxaliplatino	3,711 €/mg
- Levofolinato	0,093 €/mg
Somministrazione infusione	
- Inserimento del catetere venoso centrale o <i>port-à-cath</i>	300 €*
- Catetere venoso centrale (dispositivo medico)	Incluso nella tariffa DRG
- <i>Port-à-cath</i> (dispositivo medico)	Incluso nella tariffa DRG
Chemioterapia	
- Chemioterapia infusione	414 € ^
- Pompa elastomerica (dispositivo medico)	Incluso nella tariffa DRG
- Chemioterapia orale	20,66 € [8]

percorsi terapeutici standard, in particolare informazioni sul setting e le procedure di somministrazione della chemioterapia, sulle terapie di supporto e sui test di controllo previsti. Inoltre, le caratteristiche demografiche e cliniche sono state riportate dalle cartelle dei pazienti. In particolare, la progressione del tumore e il grado di invalidità del paziente nella vita quotidiana a seguito della malattia sono stati valutati mediante il punteggio ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*), una scala di valutazione clinica, compilata dall'oncologo al fine di determinare la prognosi e il trattamento più appropriato, dove 0 corrisponde a normale attività, 1 ad attività limitata e 2 all'allettamento fino al 50% del tempo. Le risorse sanitarie consumate (farmaci, percorso di somministrazione, terapie di supporto, test strumentali e di laboratorio, risorse per la gestione delle complicanze), le cui informazioni sono state raccolte nelle *case report forms* elettroniche, sono state valorizzate nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale, mediante tariffe nazionali ambulatoriali e ospedaliere e prezzo ex-factory per i farmaci, al fine di stimare il costo medio per paziente per l'intero periodo di trattamento. Il percorso di somministrazione infusione è stato valorizzato mediante la tariffa del DRG 410 della chemioterapia (pari a € 414 in Day Hospital) per ogni giornata di infusione [8]. Si precisa che il costo dei farmaci 5-FU/levofolinato è compreso nella tariffa del DRG 410, in

quanto il rimborso mediante tariffa è onnicomprensivo. Al contrario, il costo di tutti gli altri chemioterapici utilizzati in associazione con 5-FU/levofolinato o CAP, come anche il costo di CAP stessa, è rimborsato agli ospedali extratariffa DRG, mediante la procedura del File F; pertanto questi valori sono stati sommati alle altre voci di costo. Infine, il percorso di somministrazione di CAP orale è stato valorizzato applicando la tariffa di una visita ambulatoriale (€ 20,66) per accesso [9]. Il dettaglio dei costi unitari è riportato in Tabella I.

Il costo medio per paziente è stato, infine, espresso per sottogruppo di 5-FU oppure CAP in monoterapia o in associazione con altri chemioterapici e il costo medio totale calcolato come somma delle singole voci di costo.

RISULTATI

Sono stati raccolti i dati di 202 pazienti: 126 (93%) in terapia con 5-FU-associazione, 10 (7%) in 5-FU-monoterapia; 31 (47%) in terapia orale con CAP-associazione e 35 (53%) in CAP-monoterapia. Il chemioterapico associato più utilizzato in entrambi i bracci è oxaliplatino, rispettivamente nel 69% e 87% dei pazienti (Tabella II).

Ogni centro ha confermato la presenza di uno schema standard per gli esami di laboratorio, le terapie di supporto alla chemioterapia e i percorsi di accesso per la somministrazione della chemioterapia stessa. In base alle risposte fornite, è stato possibile individuare il percorso medio del paziente affetto da CCRM. Indipendentemente dal tipo di terapia, tutti i centri eseguivano una batteria standard di esami di laboratorio effettuati in concomitanza dei cicli chemioterapici; tre centri eseguivano una terapia di supporto standard, prevalentemente somministrando un antiemetico, gli altri due non avevano un protocollo predefinito e la descrizione delle terapie somministrate è stata raccolta paziente per paziente. Il percorso terapeutico si differenziava nel momento della scelta di somministrare una terapia infusione oppure orale: queste due alternative hanno dimostrato di avere

Farmaci chemioterapici associati	Pazienti in terapia con 5-FU/levofolinato		Pazienti in terapia con capecitabina	
	n.	%	n.	%
Irinotecan	38	30	4	13
Oxaliplatino	87	69	27	87
Carboplatino	1	1	0	0
Totale	126	100	31	100

Tabella II

Distribuzione della associazioni di chemioterapici

	5-FU/levofolinato		Capecitabina	
	Monoterapia (n.=10)	Associazione (n.=126)	Monoterapia (n.=35)	Associazione (n.=31)
Età media (anni)	69	62	73	71
- DS	6	8	10	9
Maschi				
- n.	3	72	23	17
- %	30	57	66	55
Decessi				
- Per cancro colon retto (n.)	7	62	15	9
- Per altre cause (n.)	0	2	0	0
Decessi totali				
- n.	7	64	15	9
- %	70	51	43	29

Tabella III
Caratteristiche
demografiche dei
sottogruppi di pazienti
in analisi

nella pratica clinica una sostanziale differenza nel consumo di risorse sanitarie. Infatti, tutti i centri hanno somministrato il 5-FU in infusione in regime di Day Hospital (DH) (1 accesso per ogni giornata di infusione), mentre CAP in monoterapia necessitava soltanto di una visita specialistica ambulatoriale a ogni inizio di ciclo terapeutico; qualora CAP fosse stata somministrata in associazione con altri chemioterapici, la somministrazione si spostava da un regime ambulatoriale a un setting di DH in seguito alla presenza dei chemioterapici infusionali. La quasi totalità (99,3%) dei pazienti trattati con 5-FU ha utilizzato il catetere venoso centrale (CVC), associato prevalentemente a una pompa elastomerica per l'infusione. L'inserzione è avvenuta in tutti i pazienti nel DH del centro in studio e per 7 pazienti del braccio in associazione il CVC è stato impiantato in regime di ricovero ordinario. Dall'analisi delle cartelle cliniche, 6 pazienti su 31 (19%) nel braccio capecitabina in associazione hanno utilizzato un CVC, impiantato presso il centro in DH; tale procedura, non comunemente adottata per questo schema terapeutico [7], è stata effettuata in questi soggetti in previsione di successivi trattamenti infusionali. Le caratteristiche demografiche dei pazienti analizzati sono riportate in Tabella III. I soggetti trattati con CAP sono risultati più anziani (gruppo 5-FU-monoterapia età media 69 ± 6 anni, gruppo 5-FU-associazione età media 62 ± 8 anni, gruppo CAP-monoterapia età media 73 ± 10 anni, gruppo CAP-associazione età media 71 ± 9 anni). L'età abbastanza avanzata dei pazienti è in linea con quanto rilevato per lo stato occupazionale; infatti, in tutti i sottogruppi la percentuale di pazienti pensionati è

tra il 77% (CAP-associazione) e l'86% (CAP-monoterapia), con un minimo (54%) nel gruppo 5-FU-associazione.

Anche per ciò che riguarda le variabili diagnostiche e anamnestiche si rilevano differenze tra i sottogruppi in analisi. In primo luogo, il tempo medio trascorso dalla diagnosi di CCRM è di 35,30 e 42,51 settimane (5-FU-monoterapia e 5-FU-associazioni, rispettivamente) e 66,33 e 46,18 settimane (CAP-monoterapia e CAP-associazioni, rispettivamente). Inoltre, una percentuale più elevata di pazienti trattati con CAP, indipendentemente dalla presenza di altri chemioterapici associati, mostra attività limitata o parziale allettamento rispetto al braccio 5-FU. Infatti, per il 52% dei pazienti in CAP-associazione e per il 63% dei pazienti in CAP-monoterapia il clinico aveva indicato un punteggio 1 dell'ECOG vs il 60% e il 35%, rispettivamente per 5-FU-associazione e 5-FU-monoterapia; inoltre, il 14% dei pazienti in CAP-monoterapia aveva punteggio 2 vs il 10% dei pazienti in 5-FU-monoterapia. Infine, un maggior numero di pazienti, tra quelli che hanno effettuato chemioterapia con CAP, presenta malattie concomitanti (il 63% in associazione e 48% in monoterapia, contro il 40% dei soggetti trattati con 5-FU in associazione e il 24% in monoterapia). Indipendentemente dalla presenza di un'associazione, gli schemi terapeutici di CAP sono rispettati, come dimostra l'uguaglianza tra il numero di cicli programmati e il numero di cicli effettuati (valori mediani: 6 per monoterapia e associazione, in tutti i casi), diversamente da quanto avviene per la terapia con 5-FU dove il numero di cicli programmati (valori mediani: 7 per la monoterapia e 12 per

	5-FU/levofolinato		Capecitabina	
	Monoterapia (n.=10)	Associazione (n.=126)	Monoterapia (n.=35)	Associazione (n.=31)
Evento avverso da chemioterapia (%)	20	45	37	29
Complicanza da CVC (%)	0	8	0	0
Nessun evento (%)	80	47	63	71

Tabella IV
Incidenza di eventi
avversi da chemioterapia
e complicanze da
catetere venoso centrale

Voce di costo	Costo medio per paziente (€/pz)	
	5-FU/levofolinato (n.=10)	Capecitabina (n.=35)
Farmaci chemioterapici	375*	1.411
Somministrazione	5.837*	137
Catetere venoso	294	0
Eventi avversi chemioterapia/complicanze CVC	2	24
Terapie di supporto standard	227	162
Esami di laboratorio standard	106	290
Eventi avversi chemioterapia/complicanze CVC	2	24
Ulteriori esami	0	30
Ulteriori visite	0	1
Totale	6.841	2.056

Tabella V

Costo medio/
paziente trattato con
5-FU/levofolinato
o capecitabina in
monoterapia

* Il costo di 5-FU/
levofolinato è stato
scorporato dalla tariffa
DRG 410 per evitare il
doppio conteggio

l'associazione) si discosta da quello di cicli effettuati (valori mediani: 6 per la monoterapia e 11,5 per l'associazione).

Complicanze riguardanti reazione di ipersensibilità, flebite superficiale, ostruzione e infezioni dell'accesso venoso e granulomi in sede di *port-à-cath*, si sono manifestate nell'8% dei soggetti del braccio 5-FU-associazione (Tabella IV).

La diversa via di somministrazione nei due percorsi assistenziali genera costi sostanzialmente differenti. Il SSN italiano spende, in media, € 6.841 (SD € 2.889) per paziente trattato con 5-FU-monoterapia vs € 2.056 (SD € 762) per paziente trattato con CAP-monoterapia. La differenza tra i due bracci è essenzialmente dovuta alla somministrazione di 5-FU in DH, che comporta un costo di circa € 6.212 per paziente (90%) contro € 137 (6%) per paziente trattato con CAP. Questo extra-costi bilancia il peso del costo dei farmaci chemioterapici

che è maggiore per CAP (€ 1.411 per paziente, pari al 68% del costo totale), rispetto a 5-FU/levofolinato (€ 375 per paziente, pari al 5% del costo totale) (Tabella V).

L'associazione con altri chemioterapici, ovviamente, aumenta il costo medio/paziente, che diventa € 12.620 (SD € 5.448) per paziente trattato con 5-FU-associazione vs € 9.745 (SD € 4.221) per paziente trattato con CAP-associazione. Anche in questo caso, 5-FU infusionale comporta un costo aggiuntivo di € 2.875 per paziente rispetto al trattamento con CAP-associazione (Tabella VI): il peso relativo del costo del percorso di somministrazione è superiore per 5-FU-associazione (48%) rispetto a CAP-associazione (33%). Il costo dell'inserzione del catetere è marginale in entrambi i bracci (4% e 1%, rispettivamente per 5-FU-associazione e CAP-associazione), mentre il costo degli altri chemioterapici è dello stesso ordine di grandezza (38% e 45%, rispettivamente). Anche in questo caso, il costo dei far-

Voce di costo	Costo medio per paziente (€/pz)	
	5-FU/levofolinato + altri chemioterapici (n.=126)	Capecitabina + altri chemioterapici (n.=31)
Farmaci chemioterapici	428*	1.460
Altri chemioterapici	4.792	4.337
Somministrazione	5.642*	3.259
Catetere venoso	456	58
Terapie di supporto standard	562	161
Esami di laboratorio standard	309	142
Eventi avversi da chemioterapia/complicanze da catetere venoso centrale	162	93
Ulteriori esami	267	234
Ulteriori visite	2	1
Totale	12.620	9.745

Tabella VI

Costo medio/
paziente trattato con
5-FU/levofolinato
e capecitabina in
associazione

* il costo di 5-FU/
levofolinato è stato
scorporato dalla tariffa
DRG 410 per evitare il
doppio conteggio

maci 5-FU/levofolinato è compreso nella tariffa DRG del percorso di somministrazione ed è stato stimato pari a € 428 per paziente.

Il percorso di gestione del paziente rimane invariato a livello dei singoli ospedali partecipanti allo studio, in termini di tipo e consumo di risorse sanitarie per le due diverse vie di somministrazione. Pertanto, si è proceduto alla diversificazione della valorizzazione del percorso infusionale, che rappresenta il driver di costo, mediante la tariffa del DRG 410 delle Regioni Veneto (€ 138 per un numero di accessi di DH inferiore a tre) [11] e Piemonte (€ 604,93) [12], rispettivamente la tariffa inferiore e superiore tra quelle delle Regioni partecipanti allo studio. Anche se la tariffazione seguisse la normativa della Regione Veneto, per la quale, a ogni chemioterapia effettuata mediante pochi accessi di DH (fino a 3) si applica una tariffa molto più bassa rispetto a quella nazionale (€ 138 vs € 414) (Tabella VII), il SSN risparmierebbe mediamente € 1.000 (per l'associazione) e € 645 (per la monoterapia) trattando un paziente con CAP anziché con 5-FU.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Questo lavoro indica che le scelte cliniche, ovviamente affidate all'oncologo sulla base dei dati di efficacia delle terapie, hanno ripercussioni economiche e che l'appropriatezza della cura deve necessariamente tener conto anche di questo aspetto, soprattutto a parità di dati di efficacia e sicurezza, come nel caso delle chemioterapie di questo studio. Infatti, indipendentemente dallo schema di terapia, la differenza di costo tra 5-FU infusionale e CAP orale è prevalentemente imputabile al costo della somministrazione. La somministrazione orale, rispetto a quella infusionale, consente al SSN un risparmio compreso tra € 2.875 e € 4.785, rispettivamente se CAP è in associazione o in monoterapia. Nella monoterapia con 5-FU, si evidenzia che il 94% del costo medio totale per paziente, verso il solo 7% della monoterapia con capecitabina, è imputabile al costo di somministrazione. Nelle associazioni, il costo della somministrazione aumenta anche in CAP (33%) senza però mai raggiungere quello di 5-FU (48%). A tal proposito, occorre precisare che in questo studio il costo di somministrazione di capecitabina in associazione può essere stato sovrastimato in seguito alla presenza di un esiguo numero di pazienti che hanno subito l'inserzione del CVC, per motivi non derivanti dalla chemio-

	5-FU/levofolinato	Capecitabina
Monoterapia		
Basecase (€)		
- Tariffa nazionale DRG 410*	6.841	2.056
Analisi di sensibilità (€)		
- Tariffa DRG massima ^	9.705	2.056
- Tariffa DRG minima °	2.701	2.056
Associazioni		
Basecase (€)		
- Tariffa nazionale DRG 410*	12.620	9.745
Analisi di sensibilità (€)		
- Tariffa DRG massima ^	15.419	11.248
- Tariffa DRG minima °	8.574	7.573

Tabella VII

Risultati delle analisi di sensibilità

* tariffa nazionale per la chemioterapia = € 414

^ tariffa per la chemioterapia Regione Piemonte = € 604,93

° tariffa per la chemioterapia Regione Veneto = € 138

terapia orale scelta. Infatti, nella pratica clinica capecitabina non è praticamente mai associata a CVC, come dimostrato in un altro recente studio osservazionale italiano [7]. Il peso della gestione dell'infusione in DH è ulteriormente dimostrato dalla valorizzazione alla tariffa più bassa (Regione Veneto) tra quelle delle regioni in studio, che riduce il peso del costo dell'infusione, lasciando una differenza di costo tra i due bracci comunque a vantaggio di CAP.

Infine questo studio sembra indicare l'esistenza di una relazione tra le caratteristiche cliniche dei pazienti e il tipo di chemioterapia. Il fatto che i pazienti trattati con CAP siano più anziani, per esempio, si spiega probabilmente in relazione alla diversa modalità di somministrazione dei due farmaci: mentre 5-FU richiede un costante accesso alla struttura ospedaliera per la somministrazione infusionale, capecitabina può essere assunta per via orale rappresentando una modalità più agevole per il paziente, in particolare per l'anziano. Il fatto, infine, che non vi sia stata differenza tra numero di cicli programmati e numero di cicli effettuati nel braccio capecitabina, diversamente da quanto avviene nel braccio 5-FU, fa presupporre una maggior compliance dei pazienti al trattamento con capecitabina.

DISCLOSURE

Lo studio è stato possibile grazie a un grant fornito da Roche spa.

BIBLIOGRAFIA

1. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: Results of a large Phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4097-106
2. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2006-12
3. Rothemberg ML, Cox JV, Butts C, Navarro M, Bang YJ, Goel R et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Ann Oncol* 2008; 19: 1720-6
4. Efficacy and safety findings from a randomized phase III study of capecitabine (X) + oxaliplatin (O) (XELOX) vs. infusional 5- FU/LV + O (FOLFOX-6) for metastatic colorectal cancer (MCRC). *J Clin Oncol* 2007; 25: 170s
5. Giuliani G, Lucioni C, Mazzi S, De Carli C, Jamieson C. Valutazione di convenienza economica comparata tra un farmaco orale (capecitabina) e una terapia parenterale a base di 5-FU (regime Mayo) nel trattamento del carcinoma del colon-retto metastizzato). *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 2002; 4: 13-38
6. Lopatriello S, Amoroso D, Donati S, Alabiso O, Forti C, Fornasiero A et al. The CAP-CR study: direct medical costs in Italian metastatic colorectal cancer patients on first-line infusional 5-fluorouracil or oral capecitabine. *Eur J Cancer* 2008; 44: 2615-22
7. Di Costanzo F, Antonuzzo L, Rotella V, Negrini C. Analisi farmaco-economica in pazienti trattati con capecitabina in terapia adiuvante. *Clin Pract* 2008;10: 17-25
8. Ministero della Salute. Tempi Medi di Attività, Modalità di Esecuzione. Nomenclatore delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali Territoriali, 2006
9. Ministero della Salute. Aggiornamento delle tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera. Decreto Ministeriale, 2006
10. AIFA. Prontuario Farmaceutico Nazionale. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.it/section8983.html>
11. Regione Veneto, BUR n. 37, 17/04/2007
12. Regione Piemonte, Tariffa per Istituti Pubblici; delibera del 01/01/2006