

Carta ao Editor

Letter to the Editor

**Araújo A, et al. Avaliação económica do erlotinib, docetaxel, pemetrexedo e tratamento de suporte no tratamento de segunda ou terceira linhas de doentes com cancro do pulmão de não pequenas células
Rev Port Pneumol 2008; 14(6):803-827¹**

***Araújo A, et al. An economic analysis of erlotinib, docetaxel, pemetrexed and best supportive care as second or third line treatment of non-small cell lung cancer
Rev Port Pneumol 2008; 14(6):803-827***

Ao editor/*To the editor*

As opções terapêuticas actualmente disponíveis para os doentes com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) incluem terapêuticas-alvo para certos subgrupos histológicos (o pemetrexedo está indicado para “outros CPNPC que não predominantemente escamosos”, com eficácia significativamente superior neste subgrupo de doentes *versus* o docetaxel)². O custo das terapêuticas é do maior interesse para os prestadores de cuidados de saúde e, na maioria dos casos, as análises de custo-efectividade são consideradas a abordagem-padrão ideal para fazer comparações económicas das terapêuticas disponíveis. Existe um considerável número de orientações sobre os métodos para avaliação económica sob a forma de questionários e listas detalhadas e outro material auxiliar³ e comparações indirectas estão largamente discutidas na literatura^{4,5}. Infelizmente, os autores da publicação¹ não evitaram alguns dos vieses metodológicos que põem em causa a validade das suas conclusões.

De acordo com as orientações actuais para a avaliação económica – incluindo as orientações

Currently available therapeutic options for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) include tailored therapies for certain tumour histology subgroups (pemetrexed indicated for ‘other than predominantly squamous’ NSCLC with significantly higher efficacy *versus* docetaxel in this subgroup)². The cost of therapies are of great interest for health care providers and in most cases cost-effectiveness analyses are considered the gold standard approach for making economic comparisons of therapeutic alternatives. Considerable guidance exists on the methods for economic evaluation in the form of detailed checklists and study aids³ and indirect comparisons are thoroughly discussed in the literature^{4,5}. Unfortunately the authors of the publication¹ did not manage to avoid some of the methodological pitfalls which undermine the validity of their conclusions.

According to current guidelines for economic evaluation – including Portuguese guidelines issued by Portugal’s National Medicine and Health Products Body⁶ – it

portuguesas publicadas pelo INFARMED⁶ –, deve ser demonstrado que a população abrangida pelos estudos é representativa da população-alvo. Este é o primeiro viés: os autores utilizam estudos realizados num período anterior à diferente eficácia encontrada em certos grupos histológicos de CPNPC – a actual população de doentes-alvo dos três fármacos é diferente^{7,8,9}. A população incluída no estudo que comparou o pemetrexedo *vs* docetaxel não é representativa da população actualmente indicada para o pemetrexedo¹⁰. A eficácia do pemetrexedo foi demonstrada ser superior em “outros CPNPC que não predominantemente escamosos”, que é a sua população-alvo². Por isso, a análise não reflecte o uso do pemetrexedo no tratamento de segunda linha do CPNPC porque não considera o grupo de doentes em que o pemetrexedo está indicado, outros CPNPC que não predominantemente escamosos. Por esta razão, outras conclusões baseadas na comparação de **toda a população de CPNPC** não são válidas para a população-alvo actual do pemetrexedo: **outros CPNPC que não predominantemente escamosos**.

Quando terapêuticas concorrentes são comparadas em análises de custo-efectividade, na ausência de evidência de estudos clínicos comparativos, é prática adequada comparar através da comparação indirecta ajustada dos dados clínicos^{4,5}. No entanto, o que se apresenta no artigo é uma comparação indirecta **não ajustada** de estudos, com algumas dúvidas relativas à **validade** actual (populações estudadas não são actualmente as populações-alvo e há preocupações sobre os rácios de acontecimentos adversos^{11, pontos 3.14-3.15} e com **diferenças** nas características dos doentes.

Os pressupostos da análise relativos a “sem diferenças no tempo em que o doente per-

must be demonstrated that the population covered by the studies are representative of the target population. This is the first pit-fall: the authors used studies performed at a time before different efficacies in certain histology NSCLC subgroups were identified – current targeted patient populations of the three drugs are different^{7,8,9}. The population included in the study comparing pemetrexed with docetaxel is not representative of the currently indicated and used in practice pemetrexed population¹⁰. The efficacy of pemetrexed has been demonstrated to be higher in ‘other than predominantly squamous histology’ NSCLC which is the target population². Hence the analysis does not reflect use of pemetrexed in the 2nd line treatment of NSCLC, because it does not consider the patient group that pemetrexed is indicated for, i.e. other than predominantly squamous NSCLC. This is why further conclusions based on the comparison of **all NSCLC populations** are not valid for the current target population of pemetrexed: **other than predominantly squamous NSCLC**.

When competing therapies are compared in cost-effectiveness analyses, in the absence of head to head clinical trial evidence, it is best practice to compare through an adjusted indirect comparison of the clinical data^{4,5}. However, what is presented in the article is an unadjusted indirect comparison of studies with some doubts concerning current validity (populations studied are no longer target populations and there are concerns about adverse events ratios^{11, points 3.14-3.15} and with differences in patient characteristics.

The presuppositions of the analysis concerning ‘no differences in the time spent free of progression or survival stages’ and no

manece livre de progressão ou sobrevivência após progressão” e sem diferenças na sobrevivência global entre os tratamentos activos¹, pág. 815, 3,5 não são suportados pelos dados/evidência. Os dados de eficácia para a população-alvo (outros CPNPC que não predominantemente escamosos⁷) foram publicados em 2007². Por isso, após a mudança da indicação do fármaco, quaisquer conclusões sobre a eficácia no tratamento de segunda linha do CPNPC derivadas dos dados utilizados pelos autores não é correcta. Adicionalmente, os estudos comparados não são semelhantes. Trata-se de dois estudos clínicos aleatorizados em dupla oclusão^{10,12} e um estudo clínico aleatorizado aberto¹³ com populações heterogêneas: desequilíbrios importantes estão listados no Quadro I¹, Quadro I, p. 811, sendo os mais importantes: ECOG-PS mais elevado para o estudo do erlotinib e o diferente número de tratamentos prévios nos braços comparadores dos três estudos. A comparabilidade do mesmo estudo clínico de dupla oclusão foi questionada pelo *British National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) em resposta à submissão do erlotinib¹¹, pontos 4.5-4.6; aqui os autores adicionam mais um estudo clínico aberto. Diferenças entre os estudos podem resultar em viés, e a direcção deste viés é desconhecida¹¹, gerando incerteza nos resultados. O último viés que gostaríamos de enfatizar é a abordagem da análise de minimização de custos (AMC). Esta metodologia deverá ser usada apenas para fazer comparação do custo entre dois ou mais tratamentos ou procedimentos em que o resultado é largamente equivalente: “a única aplicação possível da AMC é na situação em que [...] duas opções são equivalentes em termos de efectividade”¹⁴. Obviamente, a equivalência de eficácia entre erlotinib, docetaxel ou pemetrexedo não foi

difference in overall survival between active treatments¹, page 815, 3,5 are not supported by present data/evidence. The efficacy data for the target population (‘other than predominantly squamous NSCLC’⁷) has been published in 2007². Thus, after the change in the drug label any conclusions on effectiveness in the 2nd line treatment of NSCLC derived from the data used by authors are misleading.

Furthermore, compared studies are not similar. Those are two double-blinded RCTs^{10,11} and one open-label RCT¹³ with heterogeneous populations: important imbalances are listed in Table I¹, Table I, p.811 – most important is: higher ECOG-PS for erlotinib study and the different number of prior treatments in the compared arms of the 3 studies. Comparability of the same double-blind RCTs was questioned by British National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in reaction to erlotinib submission¹¹, points 4.5-4.6, here authors add one more, open-label study. Differences between the trials can result in bias and the direction of this bias is unknown¹², which means uncertainty of the results.

Last pitfall we would like to emphasize here is a cost-minimization analysis (CMA) approach. This should only be used to perform a comparison of cost between 2 or more treatments or procedures where the outcomes are broadly equivalent: “the only possible application of CMA is in situations where [...] two options are equivalent in terms of effectiveness”¹⁴. Obviously equivalence of efficacy between erlotinib, docetaxel or pemetrexed has not been established in any RCT. Furthermore the pivotal clinical trial of erlotinib¹² suggested a higher survival benefit in certain sub-groups of pa-

estabelecida em nenhum estudo clínico aleatorizado. Adicionalmente, o principal estudo de erlotinib¹² sugere um benefício de maior sobrevivência em certos subgrupos de doentes, como os nunca/não-fumadores, mulheres e doentes de origem asiática, enquanto a evidência actual mostra uma eficácia do pemetrexedo dependente da histologia (por isso as indicações estão restringidas a outros CPNPC que não predominantemente escamosos)^{2,7}. Assim, as disparidades entre as populações comparadas nos estudos não suportam o pressuposto de equivalência de resultados necessária para justificar uma AMC: heterogeneidade das populações em termos de estágio da doença e número de tratamentos anteriores estão listados no artigo^{1, Quadro I, p. 811}. Este facto foi realçado em 2007 pelo NICE^{11, p. 4.5-4.6}. Adicionalmente, excluir a sub-população com certos estádios de doença não torna as populações iguais: a população-alvo do pemetrexedo é simplesmente diferente. Isto significa que os tratamentos comparados obviamente não são equivalentes em termos de efectividade e a análise de minimização de custos não tem aqui justificação. Vieses similares de metodologia (utilização inadequada de AMC usada para comparar os três estudos) foi já criticada na Alemanha no *Journal of Medical Economics* em 2007¹⁵. As análises adicionais são inteiramente baseadas no resultado da abordagem da análise de minimização de custos aplicada à comparação indirecta não ajustada. Infelizmente, isto significa que resultados incertos inseridos, mesmo num bom modelo, darão sempre um resultado incerto. Neste caso, isto significa que as conclusões apresentadas podem ser incorrectas e a relevância para a prática clínica limitada.

tients like never/non-smokers, females, and patients of Asian origin while current evidence shows histology-dependent efficacy of pemetrexed (so indications are restricted to other than predominantly squamous population)^{2,7}. Existing disparities between the populations compared in the trials would not support the assumption of equivalence of results necessary to justify a CMA: heterogeneity of those populations in terms of stage of disease and number of prior treatments is listed in the article^{1, Table I, page 811}. This was pointed out in 2007 by NICE^{11, points 4.5-4.6}. Excluding subpopulation with certain stage of disease does not make populations equal: target population for pemetrexed is simply different. This means that compared treatments obviously are not equivalent in terms of effectiveness, and cost-minimization analysis has no justification here. Similar methodological pitfall (inappropriate CMA approach used to compare same 3 trials) has already been criticized in Germany in *Journal of Medical Economics* in 2007¹⁵. Further analyses are entirely based on the result of the cost-minimization approach applied to unadjusted indirect comparison. Unfortunately, this means that uncertain results used as input for even a very good model will always give uncertain output. In this case this would mean that presented conclusions can be misleading and relevance to clinical practice is limited.

Wojciech Bartminski, MD MSc

European Outcomes Research
Health Outcomes Scientist

Oncology & Neuroscience, EMS AREA

Bibliografia/Bibliography

1. Araujo A, *et al.* An economic analysis of erlotinib, docetaxel, pemetrexed and best supportive care as second or third line treatment of non-small cell lung cancer. *Rev Port Pneumol* 2008; 14(6): 803-827
2. Peterson P, *et al.* Is pemetrexed more effective in patients with non-squamous histology? A retrospective analysis of a phase III trial of pemetrexed *vs.* docetaxel in previously treated patients with advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC). Abstract P#6521, The European Cancer Conference 2007 (ECCO 14). *Eur J Cancer* 2007;5 (Suppl 4):363.
3. Drummond M, Sculpher M, Torrance G, *et al.* Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford Medical Publications; Third edition, 200: 48-51, 121-124, 190-196.
4. Song F, *et al.* Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003; 326 (7387):472.
5. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R, *et al.* Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26).
6. da Silva AE, *et al.* Orientações metodológicas para estudos de avaliação económica de medicamentos. INFARMED 1998 http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/infarmed/medicamentos_uso_humano/avaliacao_economica_e_comparticipacao/medicamentos_uso_ambulatorio/avaliacao_de_comparticipacao/orien_metodologicas_eaem.pdf.
7. European Product Assessment Report (EPAR) and Product Information: Alimta. CHMP 2008 <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/alimta/alimta.htm>.
8. European Product Assessment Report (EPAR) and Product Information: Tarceva. CHMP 2008 <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tarceva/tarceva.htm>.
9. European Product Assessment Report (EPAR) and Product Information: Taxotere. CHMP 2008 <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/taxotere/taxotere.htm>

www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/taxotere/taxotere.htm

10. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, *et al.* Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-1597 (JMEI study).
11. NICE Technology Appraisal TA162. November 2008. Erlotinib for the treatment of non-small cell lung cancer. Pages 11-12 <http://www.nice.org.uk/Guidance/TA162>
12. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu T, *et al.* Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:123-132.
13. Shepherd FA *et al.* Prospective randomized trial of docetaxel *versus* best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18(10): 2095-2103.
14. Drummond M, Sculpher M, Torrance G, *et al.* Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford Medical Publications; Third edition, 2005:13.
15. Arellano J, Leteneux C, Kotowa W, *et al.* Letter to the Editor: A comparison of the estimated costs of erlotinib, docetaxel and pemetrexed for the second-line treatment of non-small cell lung cancer from the German healthcare perspective. *Journal of Medical Economics* 2008; 11 (2): 363-370.

Leituras adicionais/Further readings

- NICE Technology Appraisal TA124. August 2007. Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer. <http://www.nice.org.uk/Guidance/TA124>
- American Pharmaceutical Group criticizes NICE approach *vs.* Alimta: UK parliamentary Select Committee on Health documents: <http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200607/cmselect/cmhealth/503/503we06.htm>.