

A Araújo¹
B Parente²
R Sotto-Major³
E Teixeira⁴
T Almodôvar⁵
F Barata⁶
H Queiroga⁷
C Pereira⁸
H Pereira⁹
F Negreiro¹⁰
C Silva¹¹

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

An economic analysis of erlotinib, docetaxel, pemetrexed and best supportive care as second or third line treatment of non-small cell lung cancer

Recebido para publicação/received for publication: 08.08.22
Aceite para publicação/accepted for publication: 08.09.11

Resumo

Objectivo: Avaliar o custo-efectividade de erlotinib na segunda ou terceira linha do tratamento do cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado ou metastizado *versus* docetaxel, pemetrexedo ou tratamento de suporte.

Material e métodos: Análises de minimização de custos e custo-utilidade. Horizonte temporal: dois anos.

Abstract

Aim: Evaluate costs and benefits of erlotinib as 2nd or 3rd line treatment of advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) *versus* docetaxel, pemetrexed and best supportive care.

Materials and methods: Cost-minimisation and cost-utility analysis were performed. Time horizon of two years. Portuguese National Health System (NHS)

¹ Coordenador da Clínica de Patologia do Pulmão, Serviço de Oncologia Médica, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil – Centro do Porto, Portugal / *Francisco Gentil Portuguese Oncology Institute, Centro do Porto, Lung Pathology Clinic Coordinator, Medical Oncology Unit, Porto, Portugal*

² Directora do Serviço de Pneumologia, Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de V. N. Gaia, Portugal / *Centro Hospitalar de V. N. Gaia, Head, Pulmonology Unit, Pulmonology Unit, V. N. Gaia, Portugal*

³ Chefe de Serviço de Pneumologia, Serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Maria, CHLN, Lisboa, Portugal / *Head, Pulmonology Unit, Pulmonology Unit, Hospital de Santa Maria, CHLN, Lisbon, Portugal*

⁴ Assistente Graduada de Pneumologia, Serviço de Pneumologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal / *Hospital de Santa Maria, Consultant, Pulmonology specialist, Pulmonology Unit, Lisbon, Portugal*

⁵ Serviço de Pneumologia; Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, Lisboa, Portugal / *Pulmonology Unit, Francisco Gentil Portuguese Oncology Institute, Lisbon, Portugal*

⁶ Responsável de Pneumologia Oncológica, Centro Hospitalar de Coimbra, Portugal / *Head, Pulmonary Oncology, Centro Hospitalar de Coimbra, Portugal*

⁷ Coordenador da Consulta de Pneumologia Oncológica, Hospital de S. João, Porto; Portugal / *Pulmonary Oncology Appointment Coordinator, Hospital de S. João, Porto, Portugal*

⁸ *Pharmacoeconomic Manager*, Departamento de Market Access & Health Economics, Roche Farmacêutica Química, Lda.; Portugal / *Pharmacoeconomic Manager, Market Access & Health Economics Unit, Roche Farmacêutica Química, Lda., Portugal*

⁹ *Medical Manager* Oncologia Pulmão, Roche Farmacêutica Química, Lda., Portugal / *Medical Manager, Pulmonary Oncology, Roche Farmacêutica Química, Lda., Portugal*

¹⁰ Bioestatista, Eurotrials - Consultores Científicos, Lisboa, Portugal / *Biostatistician, Eurotrials - Consultores Científicos, Lisboa, Portugal*

¹¹ Bioestatista Sénior, Eurotrials - Consultores Científicos, Lisboa; Portugal / *Senior Biostatistician, Eurotrials - Consultores Científicos, Lisboa, Portugal*

Conflito de interesses / Conflict of interest: Os autores afirmam não existir qualquer relação financeira ou pessoal, com outros indivíduos ou entidades, que possa influenciar inapropriadamente o seu trabalho / *The authors declare that they have no financial or personal relationship with any individuals or entities which could exert an undue influence on this work.*

Patrocínio/financiamento / Sponsorship/financing: Roche Farmacêutica Química, Lda.

Perspectiva do Sistema Nacional de Saúde (SNS) português. Sobrevivência e tempo até progressão obtidos a partir de três ensaios clínicos. Análise-base inclui doentes com CPNPC avançado ou metastizado em segunda ou terceira linhas. Anos de vida ajustados pela qualidade (ou QALY) obtidos a partir de estudo no Reino Unido. Consumo de recursos estimado por painel de peritos portugueses. Incluíram-se apenas custos directos, obtidos a partir de fontes oficiais (preços actualizados para 2008). Taxa de actualização anual: 5%. Análises de sensibilidade: diferentes subpopulações, horizonte temporal a três anos e análise probabilística.

Resultados: O custo total/doente foi menor com erlotinib (26 478€) *versus* docetaxel (29 262€) ou pemetrexedo (32 762€) e superior *versus* tratamento de suporte (16 112€). Obtiveram-se QALY/doente mais elevados com erlotinib (0,250) *versus* docetaxel (0,225), pemetrexedo (0,241) ou tratamento de suporte (0,186). Assim, o erlotinib mostrou-se “dominante” em segunda ou terceira linhas *versus* docetaxel e pemetrexedo. A análise de sensibilidade comprova a robustez dos resultados.

Conclusões: A substituição de docetaxel ou pemetrexedo por erlotinib poderia contribuir para uma redução anual dos gastos do SNS que se estima (taxas substituição: 5%-65%) com uma variação entre 135 046€-1 755 602€ e entre 291 801€-3 793 409€, respectivamente, e com ganho em termos de QALY.

Rev Port Pneumol 2008; XIV (6): 803-827

Palavras-chave: Cancro do pulmão de não pequenas células, económico, Portugal, utilidade, custo-efectividade.

perspective was applied. Survival and time to progression were obtained from three clinical trials. Base-case analysis: 2nd or 3rd line patients with advanced or metastatic NSCLC. Quality Adjusted Life Years (QALYs) were obtained from a UK study. Resource consumption was estimated by a Portuguese panel of experts. Costs were calculated according to official Portuguese databases (updated to 2008). Only direct health costs were applied. Annual discount rate: 5%. Sensitivity analysis included different subpopulations, a three year time horizon and a probabilistic analysis.

Results: The cost per patient was lower with erlotinib (€26 478) than docetaxel (€29 262) or pemetrexed (€32 762) and higher than best supportive care (€16 112). QALYs per patient were higher with erlotinib (0.250) than docetaxel (0.225), pemetrexed (0.241) or best supportive care (0.186). Erlotinib was dominant in the cost-utility analysis, with a lower cost and a higher efficacy than docetaxel and pemetrexed. The sensitivity analysis confirmed the robustness of the base-case analysis results.

Conclusions: The use of erlotinib instead of docetaxel or pemetrexed could contribute to annual savings for the NHS (substitution rates: 5%-65%) ranging from €135 046-€1 755 602 (docetaxel replacement) and €291 801-€3 793 409 (pemetrexed replacement), with a gain in terms of QALYs.

Rev Port Pneumol 2008; XIV (6): 803-827

Key-words: Non-small cell lung cancer, economics, Portugal, utility, cost-effectiveness.

Introdução

No mundo, mais de meio milhão de novos casos de cancro do pulmão são diagnosticados anualmente. Aproximadamente 80% destes tumores são de tipo histológico de não pequenas células, incluindo adenocarcinomas, carcinomas de células escamosas e carcinomas de grandes células. Considerando-se todos os estádios, o cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) apresenta uma sobrevivência a cinco anos de, aproximadamente, 12%¹. Em Portugal, estima-se que sejam diagnosticados cerca de 34 novos casos de cancro do pulmão/100 000 habitantes (homens: 28 casos/100 000; mulheres: 6 casos/100 000). Embora a incidência nos homens seja mais elevada, tem-se vindo a observar um aumento da incidência desta doença nas mulheres². A mortalidade por cancro continua a aumentar mais de 6% ao ano, nomeadamente a mortalidade por cancro do pulmão³.

Actualmente, a terapêutica de segunda linha do CPNPC em estádio avançado prevê a utilização de docetaxel ou pemetrexedo (quimioterapia farmacológica) ou erlotinib (fármaco biológico de administração oral)⁴. O erlotinib é um inibidor da tirosina-quinase do receptor do factor de crescimento epidérmico/receptor tipo 1 do factor de crescimento epidérmico humano EGFR (igualmente designado por HER1) que se encontra indicado no tratamento de doentes com CPNPC, localmente avançado ou metastizado, após falência de pelo menos um regime de quimioterapia⁵.

Actualmente, torna-se premente definir políticas e estratégias de actualização na área da saúde e do medicamento que permitam uma utilização racional dos recursos disponíveis, na perspectiva de otimizar as despesas face aos benefícios obtidos mediante determinada opção. Estudos que permitam esta avaliação cons-

Introduction

Over half a million new lung cancer cases are diagnosed annually world-wide. Approximately 80% of these tumours are non-small cell lung cancer, including adenocarcinoma cell type, squamous cell cancer and large cell cancer. In terms of disease staging, non-small cell lung cancer (NSCLC) has a five year survival rate of approximately 12%¹.

It is estimated that around 34 new cases of lung cancer per 100 000 inhabitants (men: 28 cases/100 000; women: six cases/100 000) are diagnosed in Portugal. While the incidence in men is higher, an increased incidence of this disease has also been seen in women². Cancer mortality, particularly death due to lung cancer, continues to rise by over 6% a year in Portugal³.

Current 2nd line treatment for advanced stage NSCLC includes docetaxel or pemetrexed (drug chemotherapy) or erlotinib (oral administration biological therapy)⁴. Erlotinib inhibits the tyrosine kinase of the human epidermal receptor/growth factor receptor 1/ epidermal growth factor receptor (HER1/EGFR), approved for treating locally advanced or metastatic NSCLC with failure of at least one prior chemotherapy regimen⁵.

It is now urgent to define healthcare and drug policies and strategies for the use of erlotinib which will allow a rational utilisation of available resources to obtain an optimal cost/benefit ratio. Studies which allow this evaluation are thus a very important tool for decision makers, specially when it comes to defining decisions over diseases such as lung cancer which take a heavy toll of patient quality of life.

Em Portugal, estima-se que sejam diagnosticados cerca de 34 novos casos de cancro do pulmão/100 000 habitantes

tituem assim ferramentas muito importantes para os decisores, ainda mais quando se trata de definir tomadas de decisão relativas a doenças com marcado impacto na qualidade de vida dos doentes, como o cancro do pulmão.

O objectivo deste estudo consistiu em comparar os custos e os benefícios clínicos de erlotinib no tratamento do CPNPC avançado ou metastizado, em segunda ou terceira linhas, com outras três alternativas consideradas na prática clínica habitual (docetaxel, pemetrexed e tratamento de suporte), através de uma análise de minimização de custos e de uma análise de custo-efectividade.

Material e métodos

Modelo fármaco-económico

Construiu-se um modelo com três estados de saúde “livre de progressão”, “progressão” e “morte”, com o objectivo de se estimar o custo-utilidade da terapêutica com erlotinib *versus* tratamentos alternativos (docetaxel, pemetrexed ou tratamento de suporte) no tratamento do CPNPC avançado ou metastizado (Fig. 1). O modelo foi construído em Excel, sendo possível especificar tipo de população, tratamentos alternativos, custos relevantes, taxas de desconto, valores de utilidade e incidência de eventos adversos (EA).

População

Considera-se que a população deste estudo corresponde a uma coorte hipotética de doentes portugueses, de ambos os sexos e com diagnóstico de CPNPC avançado ou metastizado (estádios IIIA, IIIB ou IV), em que se observou falência de um ou mais regimes de quimioterapia no tratamento da doença. Esta população apresenta caracte-

This study aims to perform a cost-minimisation and cost-utility analysis to compare the costs and clinical benefits of erlotinib as 2nd or 3rd line treatment of advanced or metastatic NSCLC with those of the three usual clinical care alternatives of docetaxel, pemetrexed and best supportive care.

Material and methods

Pharmoeconomic model

A three-stage model of health (free of progression; progression; death) was constructed to estimate the cost/benefit ratio of erlotinib *versus* alternative treatment (docetaxel, pemetrexed and best supportive care) of advanced or metastatic NSCLC (Fig. 1). The model was constructed in Excel, specifying different subpopulations, alternative treatments, relevant costs, discount rates, utility values and incidence of adverse events (AEs).

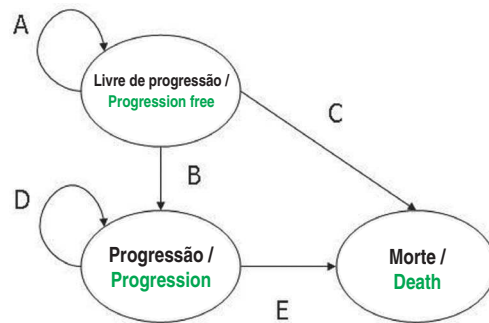
Population

The study population corresponds to a hypothetical cohort of male and female Portuguese patients with advanced or metastatic NSCLC (stages IIIA, IIIB or IV) that has at least one prior failed chemotherapy regimen. This population has similar characteristics to the patients of the three clinical trials whose efficacy results were used in this study.

The model, based on clinical trials with erlotinib, estimates results for the following subpopulations of advanced or metastatic NSCLC patients: a) patients with failure of at least one prior chemotherapy regimen (2nd and 3rd line); b) patients with

AVALIAÇÃO ECONÓMICA DO ERLOTINIB, DDCETAXEL, PEMETREXEDD E TRATAMENTO DE SUPORTE NO TRATAMENTO DE SEGUNDA OU TERCEIRA LINHAS DE DOENTES COM CANCRO DO PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS

A Araújo, B Parente, R Sotto-Mayor, E Teixeira, T Almodôvar, F Barata, H Queiroga, C Pereira, H Pereira, F Negreiro, C Silva



No início da simulação todos os doentes se encontram 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).

Fig. 1 – Estrutura do modelo de decisão.

Fig. 1 – Structure of the model

rísticas semelhantes às dos doentes incluídos nos três ensaios clínicos, cujos resultados de eficácia foram utilizados neste estudo.

O modelo, que se baseia nos ensaios clínicos principais com erlotinib, pode estimar resultados para as seguintes subpopulações de doentes com CPNPC avançado ou metastizado: a) doentes após falência de um ou mais regimes prévios de quimioterapia (segunda e terceira linhas); b) doentes após falência de um ou mais regimes prévios de quimioterapia e com ECOG PS (*eastern cooperative oncology group performance status*) 0 ou 1 (segunda e terceira linhas); c) doentes após falência de um regime prévio de quimioterapia (segunda linha); e d) doentes após falência de dois ou mais regimes prévios de quimioterapia (terceira linha).

A análise-base refere-se à população de doentes com CPNPC avançado após falência de um ou mais regimes prévios de quimioterapia (segunda ou terceira linhas).

Estados de saúde

De acordo com a história natural do CPNPC foram considerados os seguintes estados de saúde no modelo: dois estados de transição

failure of at least one prior chemotherapy regimen plus ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 0 or 1 (2nd and 3rd line); c) patients with failure of prior chemotherapy regimens (2nd line) and d) patients with failure of at least two chemotherapy regimens (3rd line).

Base-case analysis refers to population of patients with advanced NSCLC with at least one failed chemotherapy regimen (2nd or 3rd line).

Stages of health

The model considered the following stages of health, according to progression of the NSCLC: two transition stages called "free of progression" (patients whose disease did not progress with initial treatment) and "progression" (patients whose disease progressed with initial treatment). Patients either remained in the same stages for several cycles (1 month) or transited to the stage "death" (end stage).

Fig. 1 shows that a progressing patient cannot return to the "free of progression" stage, that is, throughout the cycles, patients may

designados por estado “livre de progressão” (doentes que não progrediram no tratamento inicial) e estado “progressão” (doentes que progrediram durante o tratamento inicial). Os doentes poderão manter-se nestes mesmos estados em vários ciclos (1 mês) ou transitar para o estado “morte” (estado absorvente).

A Fig. 1 mostra que um doente ao progredir deixa de poder retornar ao estado “livre de progressão”, ou seja, ao longo dos ciclos os doentes poderão permanecer no estado “livre de progressão” ou transitar para os restantes estados.

O modelo foi construído para estimar o tempo que o doente permanece em sobrevivência livre de progressão e em sobrevivência após progressão nos diferentes regimes terapêuticos, assim como para estimar os custos associados aos estados de saúde “livre de progressão” e “progressão” (no estado “morte” não se consideram custos). No entanto, o modelo não utiliza as cadeias de Markov tradicionais, ou seja, não existem probabilidades de transição, uma vez que as estimativas de Kaplan-Meier para o tempo em sobrevivência livre de progressão e sobrevivência após progressão são utilizadas directamente no modelo. O modelo assume ainda que um doente que se encontra vivo, mas não no estado “livre de progressão”, deverá despende tempo no estado “progressão”. Assim, o modelo calcula a área abaixo da curva de tempo em que os doentes se encontram vivos nos estados “livre de progressão” e “progressão”.

Dados de eficácia e tipos de análise

Não existem ensaios clínicos em paralelo que comparem directamente a eficácia de erlotinib com docetaxel e/ou pemetrexed. Desta forma, foram realizadas comparações indirectas da eficácia entre estes regimes com base

remain in the “free of progression” stage, or transit to the remaining stages.

The model was constructed to estimate the time a patient remains in free of progression survival and survival after progression on the different treatment regimens, and thus estimate the costs associated with the “free of progression” and “progression” health stages (costs are not considered in the “death” stage). However, the model does not use traditional Markov chains, meaning there is no possibility of transition once the Kaplan-Meier estimates for time in free of progression survival and survival after progression are used directly in the model. The model further assumes that a patient who is alive but not in the “free of progression” stage should spend time in the “progression” stage. The model thus calculates the area below the time curve in which the patients are alive in the “free of progression” and “progression” stages.

Efficacy data and type of analysis

There are no parallel clinical trials which directly compare the efficacy of erlotinib with docetaxel and/or pemetrexed. Accordingly, indirect comparisons of efficacy among these regimens were undertaken based on three clinical trials which compared docetaxel with best supportive care⁶, docetaxel with pemetrexed⁷ and erlotinib with best supportive care⁸. Table I shows the base characteristics of patients included in these clinical trials and the survival results. It is seen that prognostic factors such as age, disease stage and response to cisplatin were very similar among the clinical trials. The results, however, show a higher proportion of patients with ECOG PS 2-3 in the erlotinib trial (par-

em três ensaios clínicos que compararam docetaxel *versus* tratamento de suporte⁶, docetaxel *versus* pemetrexedo⁷ e erlotinib *versus* tratamento de suporte⁸. O Quadro I apresenta as características de base dos doentes incluídos nestes ensaios clínicos, assim como os resultados de sobrevivência. Verifica-se que factores de prognóstico, como a idade, o estágio da doença e a resposta à cisplatina foram muito semelhantes entre ensaios clínicos. No entanto, os resultados apresentados mostram uma proporção superior de doentes com ECOG PS 2-3 no ensaio com erlotinib (particularmente doentes ECOG PS 3), assim como uma maior proporção de doentes que receberam mais terapêuticas prévias para o CPNPC avançado ou metastizado, comparativamente aos doentes incluídos noutros ensaios clínicos. Isto poderá indicar que os doentes tratados com erlotinib se encontravam numa pior situação clínica, comparativamente aos incluídos nos ensaios clínicos com docetaxel e pemetrexed.

Uma vez que não se demonstrou existirem diferenças em termos de sobrevivência entre os tratamentos activos descritos anteriormente, o custo por ano de vida ganho (AVG) foi comparado através de uma análise de minimização de custos. Para a comparação com o tratamento de suporte, uma vez que se verifica uma diferença em termos de sobrevivência, conduziu-se uma análise de custo-efectividade. Em termos de toxicidade, verificaram-se diferenças entre os tratamentos activos, o que pressupõe que as terapêuticas tenham diferentes impactos na qualidade de vida dos doentes. Assim, efectuou-se uma análise de custo-utilidade para se estimar o custo por anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ ou QALY – *Quality adjusted life years*).

ticularly ECOG PS 3 patients), and a higher proportion of patients who had received more prior treatments for advanced or metastatic NSCLC than the patients in the other clinical trials. This could indicate that the patients treated with erlotinib were in a worse clinical state than the patients in the docetaxel and pemetrexed clinical trials.

As differences in terms of survival among the abovementioned active treatments could not be demonstrated, the cost per Year of life Gained (YLG) was compared using a cost-minimisation analysis. As a difference in terms of survival was seen, a cost-effectiveness analysis was performed for the comparison with best supportive care. In terms of toxicity, there were differences seen among the active treatments, presupposing that the treatments have different impacts on patients' quality of life. Thus, a cost-utility analysis was performed to estimate the cost per Quality Adjusted Life Years (QALYs).

The comparison between costs and consequences of the alternative treatments was made by calculating the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) using the formula:

$$\text{ICER} = \frac{\text{cost of treatment with erlotinib} - \text{cost of treatment with comparison item}}{\text{effectiveness of erlotinib} - \text{effectiveness of comparison item}}$$

The results are presented as incremental costs, cost per YLG (cost-effectiveness) and costs per QALY (cost-utility) for erlotinib compared to docetaxel, pemetrexed and best supportive care.

AVALIAÇÃO ECONÓMICA DO ERLUTINIB, DOCETAXEL, PEMETREXEDA E TRATAMENTO DE SUPORTE
NO TRATAMENTO DE SEGUNDA OU TERCEIRA LINHAS DE DOENTES COM CANCER DO PULMÃO
DE CÉLULAS PEQUENAS

A Araújo, B Parente, R Sotto-Mayor, E Teixeira, T Almodovar, F Barata, H Queiroga, C Pereira, H Pereira, F Negreiro, C Silva

Quadro I – Resultados dos ensaios clínicos considerados no modelo

Características dos doentes	Docetaxel vs tratamento de suporte ⁶		Docetaxel vs pemetrexedo ⁷		Erlotinib vs tratamento de suporte ⁸	
	Docetaxel 75 mg/m ²	Tratamento de suporte	Docetaxel 75 mg/m ²	Pemetrexedo 500 mg/m ²	Erlotinib	Tratamento de suporte
N.º de doentes	55	100	288	283	488	243
Masculino	63,6%	65,0%	75,3%	68,6%	64,5%	65,8%
Feminino	36,4%	35,0%	24,7%	31,4%	35,5%	34,2%
Idade média (min-max)	61 (37-73)	61 (28-77)	57 (28-87)	59 (22-81)	62 (34-86)	59 (32-88)
Estádio da doença						
III A/B	27,3%	19,0%	25,3%	25,1%	Não reportado	Não reportado
IV	72,7%	81,0%	74,7%	74,9%	Não reportado	Não reportado
ECOG-PS						
0	23,6%	22,0%	87,6%	88,6%	13,1%	14,0%
1	50,9%	53,0%			52,5%	54,3%
2	25,5%	25,0%	12,4%	11,4%	25,8%	23,0%
3	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	8,6%	8,6%
N.º de tratamentos prévios						
0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
1	80,0%	76,0%	100,0%	100,0%	50,0%	50,0%
2	12,7%	15,0%	0,0%	0,0%	49,0%	49,0%
3 ou +	7,3%	9,0%	0,0%	0,0%	1,0%	1,0%
Melhor resposta à cisplatina						
RP/RC	25,5%	37,0%	37,5%	34,7%	40,0%	40,0%
DE	56,4%	43,0%	Não reportado	Não reportado	39,0%	39,0%
DP	18,2%	20,0%	Não reportado	Não reportado	21,0%	21,0%
Resultados de sobrevivência						
Sobrevivência global (mediana)	7,5 meses	4,6 meses	7,9 meses	8,3 meses	6,7 meses	4,7 meses
Sobrevivência global (média)	9,4 meses	5,4 meses	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Não reportado
Sobrevivência livre de progressão	10,6 semanas	6,7 semanas	2,9 meses	2,9 meses	9,7 semanas	8,0 semanas

RP – Resposta parcial; RC – resposta completa; DE – doença estável; DP – doença em progressão

A comparação entre custos e consequências das terapêuticas alternativas foi efectuada através do cálculo do rácio incremental de custo-efectividade (ICER) calculado de acordo com a seguinte fórmula:

$$ICER = \frac{\text{cost of treatment with erlotinib} - \text{cost of treatment with comparison item}}{\text{effectiveness of erlotinib} - \text{effectiveness of comparison item}}$$

Adverse events (AEs)

There are significant differences in the safety profile of erlotinib and its comparison items. Rash is the AE most frequently associated with erlotinib, while the AEs most frequently associated with docetaxel are neutropaenia, stomatitis, diarrhoea and nausea, and the AEs most frequently associated with pemetrexed are stomatitis, neu-

AVALIAÇÃO ECONÓMICA DO ERLUTINIB, DOCETAXEL, PEMETREXED E TRATAMENTO DE SUPORTE NO TRATAMENTO DE SEGUNDA OU TERCEIRA LINHAS DE DOENTES COM CANCRO DO PULMÃO DE CÉLULAS PEQUENAS

A Araújo, B Parente, R Sotto-Mayor, E Teixeira, T Almodôvar, F Barata, H Queiroga, C Pereira, H Pereira, F Negreiro, C Silva

Table I – Results of the clinical trials considered in the model

Patient profiles	Docetaxel vs. best supportive care ^a		Docetaxel vs. pemetrexed ^a		Erlotinib vs. best supportive care ^a	
	Docetaxel 75 mg/m ²	Best supportive care	Docetaxel 75 mg/m ²	Pemetrexed 500 mg/m ²	Erlotinib	Best supportive care
No. of patients	55	100	288	283	488	243
Male	63.6%	65.0%	75.3%	68.6%	64.5%	65.8%
Female	36.4%	35.0%	24.7%	31.4%	35.5%	34.2%
Mean age (min-max)	61 (37-73)	61 (28-77)	57 (28-87)	59 (22-81)	62 (34-86)	59 (32-88)
Disease stage						
IIIA/B	27.3%	19.0%	25.3%	25.1%	Not reported	Not reported
IV	72.7%	81.0%	74.7%	74.9%	Not reported	Not reported
ECOG-PS						
0	23.6%	22.0%	87.6%	88.6%	13.1%	14.0%
1	50.9%	53.0%			52.5%	54.3%
2	25.5%	25.0%	12.4%	11.4%	25.8%	23.0%
3	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	8,6%	8,6%
No. of prior treatments						
0	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
1	80.0%	76.0%	100.0%	100.0%	50.0%	50.0%
2	12.7%	15.0%	0.0%	0.0%	49.0%	49.0%
3 or +	7.3%	9.0%	0.0%	0.0%	1.0%	1.0%
Best response to cisplatin						
PR/CR	25.5%	37.0%	37.5%	34.7%	40.0%	40.0%
SD	56.4%	43.0%	Not reported	Not reported	39.0%	39.0%
DP	18.2%	20.0%	Not reported	Not reported	21.0%	21.0%
Survival results						
Global survival (mediana)	7.5 months	4.6 months	7.9 months	8.3 months	6.7 months	4.7 months
Global survival (mean)	9.4 months	5.4 months	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported
Free of progression survival	10.6 weeks	6.7 weeks	2.9 months	2.9 months	9.7 weeks	8.0 weeks

PR – Partial response; CR – Complete response; SD – stable disease; DP – disease in progression

Os resultados foram apresentados como custos incrementais, custo por ano de vida ganho (custo-efectividade) e custo por QALY (custo-utilidade) relativamente ao erlotinib em comparação com docetaxel, pemetrexedo e tratamento de suporte.

ropathy, diarrhoea and nausea (Table II). Treatment of the AEs associated with pemetrexed and docetaxel is possibly more expensive than treating those related to erlotinib and will have a major impact on the quality of life of NSCLC patients.

Eventos adversos (EA)

Existem diferenças relevantes no perfil de segurança entre erlotinib e os seus comparadores. O *rash* é o EA mais frequentemente associado ao erlotinib. Por outro lado, os EA mais frequentemente associados ao docetaxel são neutropenia, estomatite, diarreia e náusea, enquanto os EA mais frequentes associados ao pemetrexedo são estomatite, neuropatia, diarreia e náusea (Quadro II). O tratamento dos EA associados ao pemetrexedo e docetaxel será possivelmente mais caro do que os relacionados com erlotinib e os mesmos terão um maior impacto na qualidade de vida dos doentes com CPNPC.

A taxa de incidência de EA para o erlotinib, docetaxel e pemetrexedo não foi ajustada às diferenças observadas nas subpopulações do modelo, dada a pequena dimensão destes subgrupos nos ensaios clínicos com docetaxel e pemetrexedo.

Utilidades

As utilidades dos estados considerados no modelo foram obtidas a partir de um estudo

The rate of incidence of AEs for erlotinib, docetaxel and pemetrexed was not adjusted for the differences seen in the model's subpopulations, given the small size of these subgroups in the docetaxel and pemetrexed clinical trials.

Utilities

The utilities of the stages in the model were obtained from a utility study conducted in the UK by Roche (Table III). The stages of health related to NSCLC were developed by experts in the UK and based on the published literature. A total of 154 healthy subjects were recruited at four centres (Oxford, Glasgow, London and Cardiff) to evaluate each of the 13 health stages defined using the EQ-5D York tariff and the EQ-5D visual analogue scale. The model considers the utilities obtained from the EQ-5D visual analogue scale. The utility associated with the "free of progression" stage was 0.451 (standard deviation=0.170) and the "progression" stage 0.217 (standard deviation=0.011). The utility values associated to

Quadro II – Taxa de ocorrência de eventos adversos consideradas no modelo

Evento adverso	Erlotinib	Docetaxel	Pemetrexedo	Tratamento de suporte
<i>Rash</i>	9%	0%	0%	0%
Diarreia	6%	15%	15%	1%
Fadiga	18%	17%	16%	20%
Anorexia	9%	10%	10%	5%
Neutropenia (grau 3)	0%	25%	4%	0%
Neutropenia (grau 4)	0%	40%	1%	0%
Neutropenia febril	0%	2%	0%	0%
Náusea	3%	15%	15%	2%
Infecção	4%	10%	0%	2%
Estomatite	0%	26%	15%	0%
Neuropatia	0%	0%	0%	0%

Fonte: Resultados do ensaio clínico BR-21 (erlotinib, tratamento de suporte); Shepherd *et al.*, 2000 (docetaxel); Hanna *et al.*, 2004 (pemetrexedo)

de utilidade conduzido no Reino Unido (Quadro III). Os estados de saúde relacionados com o CPNPC foram desenvolvidos com peritos do Reino Unido e com base na literatura publicada. Foi solicitado a um total de 154 pessoas saudáveis de quatro centros (Oxford, Glasgow, Londres e Cardiff) que avaliassem cada estado de saúde definido (13 estados) utilizando o EQ-5D *York tariff* e a escala visual analógica do EQ-5D. No modelo consideraram-se as utilidades obtidas a partir da escala visual analógica do EQ-5D. A utilidade associada ao estado “livre de progressão” foi de 0,451 (erro padrão = 0,170) e de 0,217 (erro padrão = 0,011) para o estado de “progressão”. Os valores de utilidade associados aos estados de saúde e aos EA encontram-se descritos no Quadro III.

O cálculo dos QALY, em cada ciclo, é efectuado da seguinte forma: no estado “livre de progressão” existe uma proporção de doentes em que não se verifica a ocorrência de EA; a contribuição destes doentes para o valor do QALY é calculada multiplicando-se a proporção de doentes sem EA pela utilidade associada a esse

the health stages and the AEs are shown in Table III.

Each cycle’s QALYs are calculated using the following formula: there is a proportion of patients in the “free of progression” stage who had no AEs; these patients’ contribution to the QALY value is calculated by multiplying the proportion of patients without AEs by the utility associated with this stage. The contribution to the QALY value of patients with AEs in this health stage is calculated by multiplying the proportion of patients with each of the AEs with the corresponding utility (Table III). The QALYs gained in the “free of progression” stage in each cycle equal the sum of these 2 values.

The model assumes that the AEs are related to the treatments and do not onset after disease progression. Thus, the QALYs gained in each of the cycles in the “progression” stage are calculated by multiplying the proportion of patients in this stage by the corresponding utility.

Table II – Rate of occurrence of adverse events considered in the model

Adverse event	Erlotinib	Docetaxel	Pemetrexed	Best supportive care
Rash	9%	0%	0%	0%
Diarrhoea	6%	15%	15%	1%
Fatigue	18%	17%	16%	20%
Anorexia	9%	10%	10%	5%
Neutropaenia (level 3)	0%	25%	4%	0%
Neutropaenia (level 4)	0%	40%	1%	0%
Febrile neutropaenia	0%	2%	0%	0%
Nausea	3%	15%	15%	2%
Infection	4%	10%	0%	2%
Stomatitis	0%	26%	15%	0%
Neuropathy	0%	0%	0%	0%

Source: Results of the BR-21 clinical trial (erlotinib, best supportive care); Shepherd *et al.*, 2000 (docetaxel); Hanna *et al.*, 2004 (pemetrexed)

mesmo estado. A contribuição para o valor de QALY dos doentes que se encontrem neste estado de saúde com EA é calculada multiplicando-se a proporção de doentes com cada um dos EAs pela utilidade correspondente (Quadro III). Os QALY ganhos no estado “livre de progressão”, em cada ciclo, correspondem à soma destes dois valores.

O modelo assume que os EA se encontram relacionados com os tratamentos e que não ocorrem após a progressão da doença. Assim, os QALY ganhos em cada um dos ciclos no estado “progressão” são calculados multiplicando-se a proporção de doentes que se encontram nesse mesmo estado pela utilidade correspondente.

Duração dos ciclos, horizonte temporal e descontos

Considerou-se que as transições entre estados ocorrem em intervalos designados por ciclos, com uma duração de um mês. Para melhorar a aproximação à realidade, os custos e os benefícios no modelo são determinados no final de cada mês, utilizando-se uma correcção para meio ciclo.

Quadro III – Utilidades consideradas no modelo

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

Fonte: Estudo de utilidade conduzido por Roche Reino Unido (n=154)

Duration of cycles, time horizon and discount

The transitions between stages are considered to occur at intervals designated as cycles, lasting a month. To increase approximation to reality, the costs and benefits in the models are determined at the end of each month, using a correction for half-cycle.

The base-case analysis considers a time horizon of 24 months (two years). However, there is a significant proportion of patients in the erlotinib arm alive at 24 months (using Kaplan-Meier survival curves) and, as such, the model allows an extrapolation of the survival curves to 36 months (three years) for the populations in ITT and 3rd line treatment through Weibull or log-logistic distribution.

The costs and consequences were updated by a rate of 5%, as the model’s time horizon exceeds the period of a year⁹.

Study perspectives and guidelines followed

We applied the Portuguese National Health System (NHS) perspective to this study, in-

Table III – Utilities considered in the model

Health stage	Utility	Standard deviation
Stages		
Free of progression	0.451	0.170
Progression	0.217	0.011
Death	0	0
Adverse events		
Neutropaenia	0.324	0.156
Febrile neutropaenia	0.194	0.114
Diarrhoea	0.325	0.148
Nausea	0.315	0.146
Stomatitis	0.321	0.136
Neuropathy	0.306	0.163
Rash	0.403	0.166

Source: Utility study performed by Roche UK (n=154)

Na análise-base considerou-se um horizonte temporal de 24 meses (dois anos). No entanto, verificou-se existir uma proporção significativa de doentes no braço erlotinib que se encontrava viva aos 24 meses (através da análise de sobrevivência de Kaplan-Meier) e, como tal, o modelo permite efectuar uma extrapolação das curvas de sobrevivência até aos 36 meses (três anos) para as populações em ITT e em tratamento de terceira linha através da distribuição Weibull ou log-logística.

Os custos e consequências foram actualizados a uma taxa de 5%, uma vez que o horizonte temporal do modelo excede o período de um ano⁹.

Perspectiva do estudo e directrizes seguidas

A perspectiva adoptada neste estudo foi a do Sistema Nacional de Saúde (SNS) português, tendo-se incluído apenas os custos directos médicos suportados pelo SNS. Neste estudo foram seguidas as orientações metodológicas do Informed para estudos de avaliação económica em Portugal⁹.

Premissas do modelo

Assumiram-se algumas premissas, para além dos pressupostos enunciados nas secções anteriores, sobre a comparabilidade dos três ensaios clínicos: a) entre o erlotinib, docetaxel ou pemetrexed não existem diferenças no tempo que se permanece no estado “livre de progressão” nem na sobrevivência; b) a utilização mensal de recursos no estado “livre de progressão” e “progressão” foi estimada através um painel de sete especialistas clínicos em Portugal; c) o regime posológico de cada um dos fármacos comparados corresponde ao descrito no respectivo resumo das características do medicamento (RCM) respectivo^{5,10,11}.

cluding only the direct health costs borne by the NHS. The study followed Informed’s (Portugal’s National Medicine and Health Products Body) methodology orientations for economic evaluation studies in Portugal⁹.

Model presuppositions

Several presuppositions on the comparability of the three clinical trials other than those detailed above were assumed: a) there are no differences among erlotinib, docetaxel or pemetrexed in the time spent “free of progression” or survival stages; b) monthly use of resources in “free of progression” and “progression” stages was estimated by a panel of seven Portuguese clinical specialists; c) the dosing regimen of each drug was that described in its drug information summary (RCM)^{5,10,11}.

Cost estimation

The costs of patient per year resources consumed in treating advanced or metastatic NSCLC in each stage (“free of progression” and “progression”) and in treating adverse events were estimated by a Portuguese panel of experts composed of six pneumonologists and an oncologist. Consumption of chemotherapy drugs was estimated using clinical trial data and the medicines’ RCM.

Unit cost was estimated from several official sources of data, namely the table in the *Grupos de Diagnósticos Homogéneos* (GHDs) published in ministerial dispatch no. 110-A/2007 of January 23 2007, hospital analytical accounting reports (RCAs)¹² and Informed¹³.

To calculate outpatients’ treatment costs, the price at which the medicine is available to the public was multiplied by the

Quadro IV – Custo mensal nos estados “livre de progressão” e “progressão” e custo dos tratamentos

Estados	Custo total/doente /mês	Componentes	
Livre de progressão	675,48 €	Consumo de recursos (hospitalizações, consultas, exames e procedimentos)	
Progressão	2.959,49 €	Consumo de recursos (hospitalizações, consultas, medicação concomitante, exames e procedimentos)	
Eventos adversos (EAs)	Custo total/episódio	Componentes	
Rash	865,45 €	Consumo de recursos por episódio (hospitalizações, consultas e medicação concomitante)	
Anorexia	632,75 €	Consumo de recursos por episódio (hospitalizações, consultas e medicação concomitante)	
Diarreia	2.958,12 €	Consumo de recursos por episódio (hospitalizações, consultas e medicação concomitante)	
Náusea	893,71 €	Consumo de recursos por episódio (hospitalizações, consultas e medicação concomitante)	
Infecção	1.908,65 €	Consumo de recursos por episódio (hospitalizações e consultas)	
Estomatite	2.245,75 €	Consumo de recursos por episódio (hospitalizações, consultas, medicação concomitante, exames e procedimentos)	
Neutropenia (grau 3)	41,36 €	Consumo de recursos por episódio (medicação concomitante)	
Neutropenia (grau 4)	602,24 €	Consumo de recursos por episódio (hospitalizações, consultas, medicação concomitante, exames e procedimentos)	
Neutropenia febril	3.311,25 €	Consumo de recursos por episódio (hospitalizações, consultas e medicação concomitante)	
Fadiga	197,14 €	Consumo de recursos por episódio (hospitalizações, consultas e medicação concomitante)	
Neuropatia	108,85 €	Consumo de recursos por episódio (hospitalizações, consultas e medicação concomitante)	
Medicação	Dose	Custo unitário (€)	Referência
Erlotinib	150 mg/dia (4 ciclos de 7 dias ao mês)	70,00 € por comprimido de 150 mg	Roche Farmacêutica Química Lda.
Docetaxel	75 mg/m ² , 1.º dia no ciclo de 21 dias	169,26 € e 666,74 € por 1 frasco de 20mg e 80 mg	Catálogo do IGIF
Pemetrexedo	500 mg/m ² , 1.º dia no ciclo de 21 dias	983,12 € por 1 frasco de 500mg	Média do preço de venda de dois hospitais

Estimação de custos

O consumo de recursos envolvido no tratamento do CPNPC avançado ou metastizado incorrido por um doente em cada um dos estados (“livre de progressão” e “progressão”) e no tratamento de eventos adversos foi estimado através de um painel de Delbecq constituído por sete especialistas clínicos (seis pneumologistas e um oncologista) em Portugal. O consumo de fármacos

rate of government subsidy set by In-farmed¹³. The costs of concomitant medicine reserved solely for hospital use, except for cancer treatment drugs, was taken from the Institute of IT and Financial Management (IGIF) database consulted January-February 2008, at VAT-free prices. In terms of cancer treatment drugs, the cost of erlotinib was supplied by Roche and the cost of pemetrexed estimated through the

AVALIAÇÃO ECONÓMICA DO ERLUTINIB, DOCETAXEL, PEMETREXED E TRATAMENTO DE SUPORTE NO TRATAMENTO DE SEGUNDA OU TERCEIRA LINHAS DE DOENTES COM CANCRO DO PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS

A Araújo, B Parente, R Sotto-Mayor, E Teixeira, T Almodôvar, F Barata, H Queiroga, C Pereira, H Pereira, F Negreiro, C Silva

Table IV – Monthly cost of the “free of progression” and “progression” stages and treatment costs

Stages	Total cost/patient /month	Components	
Free of progression	€ 675.48	Resource consumption (hospital admissions, appointments, exams and procedures)	
Progression	€ 2,959.49	Resource consumption (hospital admissions, appointments, concomitant medication, exams and procedures)	
Adverse events (AEs)	Total cost /episode	Components	
Rash	€ 865.45	Resource consumption per episode (hospital admissions, appointments and concomitant medication)	
Anorexia	€ 632.75	Resource consumption per episode (hospital admissions, appointments and concomitant medication)	
Diarrhoea	€ 2,958.12	Resource consumption per episode (hospital admissions, appointments and concomitant medication)	
Nausea	€ 893.71	Resource consumption per episode (hospital admissions, appointments and concomitant medication)	
Infection	€ 1,908.65	Resource consumption per episode (hospital admissions and appointments)	
Stomatitis	€ 2,245.75	Resource consumption per episode (hospital admissions, appointments, concomitant medication, exams and procedures)	
Neutropaenia (level 3)	€ 41.36	Resource consumption per episode (concomitant medication)	
Neutropaenia (level 4)	€ 602.24	Resource consumption per episode (hospital admissions, appointments, concomitant medication, exams and procedures)	
Febrile neutropaenia	€ 3,311.25	Resource consumption per episode (hospital admissions, appointments and concomitant medication)	
Fatigue	€ 197.14	Resource consumption per episode (hospital admissions, appointments and concomitant medication)	
Neuropathy	€ 108.85	Resource consumption per episode (hospital admissions, appointments and concomitant medication)	
Medication	Dose	Unit cost (€)	Reference
Erlotinib	150 mg/day (4 cycles of 7 days per month)	€70.00 per 150 mg tablet	Roche Farmacêutica Química Lda.
Docetaxel	75 mg/m ² , 1st day of 21 days cycle	€169.26 and € 666.74 for 1 20 mg and 80 mg phial	IGIF Catalogue
Pemetrexed	500 mg/m ² , 1st day of 21 days cycle	€ 983.12 per 1 500mg phial	Mean sales price of two hospitals

de quimioterapia foi estimado através dos dados de ensaios clínicos e do RCM dos medicamentos.

O custo unitário foi estimado a partir de várias fontes oficiais de dados, nomeadamente tabela de grupos de diagnósticos homogéneos (GDH) publicados na Portaria n.º 110-A/2007, de 23 de Janeiro de 2007, relatórios de contabilidade analítica (RCA) dos hospitais¹² e Infarmed¹³.

prices supplied by two hospital pharmacies. The cost of docetaxel was taken from the IGIF database, consulted in January 2008.

The cost associated with the specialised medical consultations was taken from 2006 hospital RCAs¹². Costs of hospital stays and laboratory and complementary exams were estimated using the NHS table of prices as a base (GHDs)¹⁴.

Quadro V – Custo-efectividade do erlotinib vs tratamento de suporte, docetaxel e pemetrexedo e custo total por doente: análise aos 2 anos

Análise aos dois anos	Erlotinib	Tratamento de suporte	Docetaxel	Pemetrexedo
Análise de minimização de custos				
Custo	26.478 €	16.112 €	29.262 €	32.762 €
Anos de vida ganhos	0,77	0,62	0,77	0,77
Custo incremental por ano de vida ganho	–	70.424 €	Erlotinib reduz os custos	Erlotinib reduz os custos
Análise custo-utilidade				
Custo	26.478 €	16.112 €	29.262 €	32.762 €
QALY	0,250	0,186	0,225	0,241
Custo incremental por QALY ganho	–	161.742 €	Erlotinib é dominante	Erlotinib é dominante
Tipo de recursos				
Livre de progressão	2.973 €	1.817 €	2.973 €	2.973 €
Após progressão	14.192 €	14.027 €	14.192 €	14.192 €
Aquisição do medicamento	8.625 €	0 €	7.236 €	12.114 €
Administração do medicamento	0 €	0 €	2.017 €	1.977 €
Eventos adversos	687 €	268 €	2.843 €	1.506 €
Custo total	26.478 €	16.112 €	29.262 €	32.762 €
Custo incremental vs erlotinib	–	-10.365 €	2.784 €	6.284 €

Para o cálculo dos custos de medicação em ambulatório, utilizou-se o preço de venda ao público multiplicado pela taxa de comparticipação referenciada pelo Infarmed¹³. O custo da medicação concomitante de uso reservado a meio hospitalar, excepto antineoplásicos, foi extraído da base de dados do Instituto de Gestão Informática e Financeira (IGIF), consultada entre Janeiro e Fevereiro de 2008, considerando-se os preços sem IVA. Relativamente à terapêutica antineoplásica, o custo do erlotinib foi fornecido pela Roche e o custo do pemetrexedo estimado através dos valores indicados por duas farmácias hospitalares. O custo do docetaxel foi extraído da base de dados do IGIF, consultada em Janeiro de 2008. O custo associado às consultas de especialidade foi retirado do RCA dos hospitais de 2006¹². Os custos das hospitalizações, exames laboratoriais e complementares foram estimados com base na tabela de preços do SNS (GDH)¹⁴.

Prices obtained from 2006 and 2007 data were updated to 2008 prices using an annual inflation rate of approximately 3%. The estimations of the monthly cost in the “free of progression” and “progression” stages, the cost per episode of each adverse event and the unit cost and respective dosage of erlotinib, docetaxel and pemetrexed are shown in Table IV.

Sensitivity analyses

Sensitivity analyses with different patient sub-populations and for a three year time horizon were undertaken to prove the robustness of the results and the consistency of the estimates obtained in the base-case analysis. A probabilistic sensitivity analysis was performed using second-order Monte Carlo simulation 500 times. In this analysis it was necessary to set minimum and maxi-

AVALIAÇÃO ECONÓMICA DO ERLOTINIB, DOCETAXEL, PEMETREXED E TRATAMENTO DE SUPORTE NO TRATAMENTO DE SEGUNDA OU TERCEIRA LINHAS DE DOENTES COM CANCRO DO PULMÃO DE CÉLULAS PEQUENAS

A Araújo, B Parente, R Sotto-Mayor, E Teixeira, T Almodôvar, F Barata, H Queiroga, C Pereira, H Pereira, F Negreiro, C Silva

Table V – Cost-effectiveness of erlotinib vs. best supportive care, docetaxel and pemetrexed total cost per patient: 2 year analysis

Two year analysis	Erlotinib	Supportive care	Docetaxel	Pemetrexed
Cost minimisation analysis				
Cost	€ 26,478	€16,112	€ 29,262	€ 32,762
YLG	0.77	0.62	0.77	0.77
Incremental costs YLG	–	€ 70,424	Erlotinib reduces costs	Erlotinib reduces costs
Cost-utility analysis				
Cost	€ 26,478	€ 16,112	€ 29,262	€ 32,762
QALY	0.250	0.186	0.225	0.241
Incremental cost per QALY gained	–	€ 161,742	Erlotinib leads	Erlotinib leads
Type of resource				
Free of progression	€ 2,973	€ 1,817	€ 2,973	€ 2,973
After progression	€ 14,192	€ 14,027	€ 14,192	€ 14,192
Aquisition of medication	€ 8,625	€ 0	€ 7,236	€ 12,114
Administration of medication	€ 0	€ 0	€ 2,017	€ 1,977
Adverse events	€ 687	€ 268	€ 2,843	€ 1,506
Total cost	€ 26,478	€ 16,112	€ 29,262	€ 32,762
Incremental cost vs. erlotinib	–	-€ 10,365	€ 2,784	€ 6,284

Os preços obtidos a partir de dados de 2006 e 2007 foram actualizados para preços de 2008, considerando-se uma taxa de inflação anual de aproximadamente 3%.

As estimativas do custo mensal nos estados “livre de progressão” e “progressão”, do custo por episódio de cada evento adverso e do custo unitário e respectiva dosagem do erlotinib, docetaxel e pemetrexed encontram-se descritos no Quadro IV.

Análise de sensibilidade

Para comprovar a estabilidade dos resultados e a consistência das estimativas obtidas na análise-base foram efectuadas análises de sensibilidade com diferentes subpopulações de doentes e para um horizonte temporal de três anos. Foi efectuada uma análise de sensibilidade probabilística, através de uma simulação de Monte Carlo de segunda ordem, com

mum values for resource consumption and costs, considering a presupposed +/- 20% variation.

Results

The base-case analysis of this study was performed for a population undergoing 2nd or 3rd line treatment, considering a Kaplan-Meier survival curve of two years.

At two years, QALYs per patient were higher with erlotinib (0.250) than with best supportive care (0.186), docetaxel (0.225) or pemetrexed (0.241). Table V shows the total cost per patient was lower with erlotinib (€26 478) than with docetaxel (€29 262; a difference of -€2784) or with pemetrexed (€32 762; a difference of -€6284) and higher than with best supportive care (€16 112; a difference of

Quadro VI – Resultados da análise de sensibilidade determinística

	Erlotinib vs tratamento de suporte	Erlotinib vs docetaxel	Erlotinib vs pemetrexedo
Análise de minimização de custos (diferença entre custos)			
Análise-base	70.424 €	Erlotinib reduz os custos	Erlotinib reduz os custos
População de doentes			
Segunda linha de tratamento	67.215 €	Erlotinib reduz os custos	Erlotinib reduz os custos
Segunda linha com ECOG 0 a 1	58.056 €	Erlotinib reduz os custos	Erlotinib reduz os custos
Terceira linha de tratamento	73.062 €	Erlotinib reduz os custos	Erlotinib reduz os custos
Extrapolação dos resultados a 36 meses (ITT 2. ^a ou 3. ^a linha)			
Distribuição de Weibull	68.171 €	Erlotinib reduz os custos	Erlotinib reduz os custos
Distribuição Log-logística	103.685 €	Erlotinib reduz os custos	Erlotinib reduz os custos
Análise de custo-utilidade (custo por QALY)			
Análise-base	161.742 €	Erlotinib é dominante	Erlotinib é dominante
População de doentes			
Segunda linha de tratamento	170.425 €	Erlotinib é dominante	Erlotinib é dominante
Segunda linha com ECOG 0 a 1	157.574 €	Erlotinib é dominante	Erlotinib é dominante
Terceira linha de tratamento	148.516 €	Erlotinib é dominante	Erlotinib é dominante
Extrapolação dos resultados a 36 meses (ITT 2. ^a /3. ^a linha)			
Distribuição de Weibull	176.021 €	Erlotinib é dominante	Erlotinib é dominante
Distribuição log-logística	281.902 €	Erlotinib é dominante	Erlotinib é dominante

500 ensaios. Nesta análise foi necessário definir valores mínimo e máximo para o consumo e custo dos recursos, considerando-se como pressuposto uma variação de +/- 20%.

Resultados

A análise-base deste estudo foi realizada relativamente à população em segunda ou terceira linhas de tratamento, considerando-se a sobrevivência de Kaplan-Meier a dois anos. Aos dois anos, verificou-se um QALY por doente mais elevado com o erlotinib (0,250) do que com o tratamento de suporte (0,186), docetaxel (0,225) ou pemetrexedo (0,241). O Quadro V mostra que o custo total por doente foi menor com erlotinib (26 478€) do que com docetaxel (29 262€; diferença de -2784€) ou com pemetrexedo (32 762€; diferença de

+€10 366). The difference in costs between erlotinib and best supportive care is mainly explained by the cost of acquiring the drug. In fact, the cost of acquiring erlotinib represents 83% of the difference in the total cost between the two approaches over the two years.

Erlotinib has a higher cost associated to acquisition of the drug than docetaxel (+€1389). Here, the cost of acquiring erlotinib is offset by the costs associated with treating AEs, which are higher in the docetaxel arm (+€2156), and by the costs associated with docetaxel administration (+€2017). Erlotinib has lower acquisition, administration and AE costs than pemetrexed and pemetrexed has a higher total cost than docetaxel (€32 762 *versus* €29 262). Accordingly, erlotinib was domi-

AVALIAÇÃO ECONÓMICA DO ERLOTINIB, DOCETAXEL, PEMETREXED E TRATAMENTO DE SUPORTE NO TRATAMENTO DE SEGUNDA OU TERCEIRA LINHAS DE DOENTES COM CANCRO DO PULMÃO DE CÉLULAS PEQUENAS

A Araújo, B Parente, R Sotto-Mayor, E Teixeira, T Almodôvar, F Barata, H Queiroga, C Pereira, H Pereira, F Negreiro, C Silva

Table VI – Results of the deterministic sensitivity analysis

	Erlotinib vs. best supportive care	Erlotinib vs. docetaxel	Erlotinib vs. pemetrexed
Cost minimisation analysis (difference between costs)			
Base-case analysis	€ 70,424	Erlotinib reduces costs	Erlotinib reduces costs
Patient population			
2 nd line treatment	€ 67,215	Erlotinib reduces costs	Erlotinib reduces costs
2 nd line treatment with ECOG 0 – 1	€ 58,056	Erlotinib reduces costs	Erlotinib reduces costs
3 rd line treatment	€ 73,062	Erlotinib reduces costs	Erlotinib reduces costs
Extrapolation of results to 36 months (2 nd or 3 rd line ITT)			
Weibull distribution	€ 68,171	Erlotinib reduces costs	Erlotinib reduces costs
Log-logistic distribution	€ 103,685	Erlotinib reduces costs	Erlotinib reduces costs
Cost-utility analysis (cost per QALY)			
Base-case analysis	€ 161,742	Erlotinib leads	Erlotinib leads
Patient population			
2 nd line treatment	€ 170,425	Erlotinib leads	Erlotinib leads
2 nd line treatment with ECOG 0 – 1	€ 157,574	Erlotinib leads	Erlotinib leads
3 rd line treatment	€ 148,516	Erlotinib leads	Erlotinib leads
Extrapolation of results to 36 months (2 nd or 3 rd line ITT)			
Weibull distribution	€ 176,021	Erlotinib leads	Erlotinib leads
Log-logistic distribution	€ 281,902	Erlotinib leads	Erlotinib leads

-6284€) e mais elevado do que com o tratamento suporte (16 112€; diferença +10 366€). A diferença de custos entre o erlotinib e o tratamento de suporte é explicada sobretudo pelo custo de aquisição do medicamento. De facto, o custo de aquisição do erlotinib representa 83% da diferença no custo total entre estas duas abordagens, ao longo de dois anos.

Verifica-se que o erlotinib apresenta um custo associado à aquisição do medicamento superior ao docetaxel (+1389€). Neste caso, o custo da aquisição do erlotinib é compensado pelos custos associados ao tratamento dos EA, que se mostram muito mais elevados no braço do docetaxel (+2156€) e pelos custos associados à administração do docetaxel (+2017€). Verifica-se que o erlotinib apresenta custos inferiores ao pemetrexedo no que diz respeito à aquisição, administração e EA e que o pemetrexedo apresenta um custo total superior ao docetaxel

em termos de custo total e de uma maior eficácia em termos de QALYs do que o docetaxel e o pemetrexedo.

O custo incremental associado com o YLG e o QALY com o erlotinib é de €70 424, e o do melhor tratamento de suporte é de €161 742.

A análise de sensibilidade determinística mostra resultados semelhantes aos obtidos na análise de base (Tabela VI), nomeadamente, na extrapolação de dados para três anos (Weibull ou log-logística).

Os resultados médios para os custos e as consequências da análise de sensibilidade probabilística são idênticos aos obtidos na análise determinística (análise de base), mostrando a robustez do modelo (Tabela VII).

Para a maioria das simulações na análise probabilística, o ICER entre o erlotinib e o tratamento de suporte foi superior ao €30 000 /QALY “disposto a pagar”

(32 762€ versus 29 262€). Assim, o erlotinib pode ser considerado como uma alternativa “dominante” face ao docetaxel e ao pemetrexedo, uma vez que apresenta um menor custo total e uma maior eficácia em termos de QALY.

O custo incremental associado a um ano de vida ganho e a um QALY com erlotinib, comparativamente com o tratamento de suporte, é de 70 424€ e 161 742€, respectivamente.

A análise de sensibilidade determinística mostra resultados semelhantes aos obtidos na análise-base (Quadro VI), nomeadamente na extrapolação dos dados para três anos (distribuição Weibull e log-logística).

Os resultados médios para os custos e consequências na análise de sensibilidade probabilística mostram-se idênticos aos obtidos na análise determinística (análise-base), o que constitui uma validação interna dos resultados do modelo e da sua consistência (Quadro VII).

Na análise probabilística, para a maioria das simulações o ICER entre o erlotinib e o tratamento de suporte encontra-se acima do limiar (*threshold*) da “disposição a pagar” de 30 000€/QALY, tanto para a análise dos anos de vida

threshold, both for the YLG (cost-effectiveness) and the QALY (cost-utility) analysis (Fig. 2).

Second or 3rd line treatment of 1000 patients with advanced or metastatic NSCLC with erlotinib instead of docetaxel or pemetrexed could contribute with annual savings for the NHS (with 5%-65% substitution rates) that would range from €135 046 -€1 755 602 and between €291 801-€3 793 409 respectively (Table VIII).

Discussion

The model shows that 2nd or 3rd treatment with erlotinib instead of docetaxel, pemetrexed and best supportive care could contribute with a gain in terms of QALYs and also have a lower cost than active treatments. In terms of the two abovementioned active schemes, erlotinib could be considered the 2nd and 3rd line treatment with the best cost-utility for patients with advanced or metastatic NSCLC.

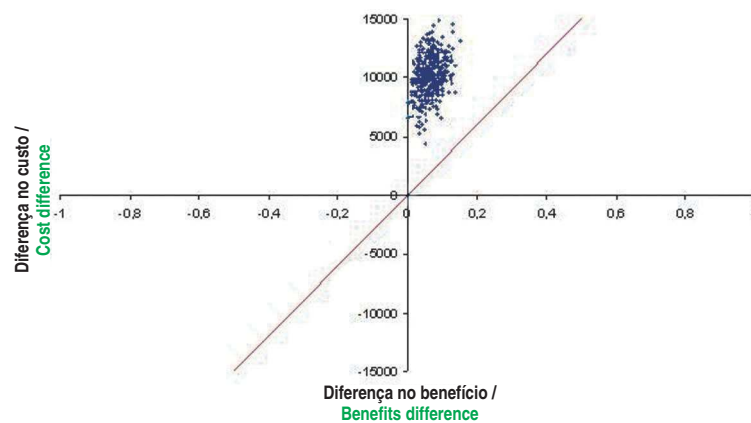


Fig. 2 – Gráfico de dispersão para erlotinib versus tratamento de suporte: análise aos 2 anos

Fig. 2 – Graph showing the dispersal of erlotinib versus best supportive care: 2 year analysis

AVALIAÇÃO ECONÓMICA DO ERLDTINIB, DDCETAXEL, PEMETREXEDO E TRATAMENTO DE SUORTE NO TRATAMENTO DE SEGUNDA OU TERCEIRA LINHAS DE DOENTES COM CANCRO DO PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS

A Araújo, B Parente, R Sotto-Mayor, E Teixeira, T Almodôvar, F Barata, H Queiroga, C Pereira, H Pereira, F Negreiro, C Silva

Quadro VII – Resultados da análise de sensibilidade probabilística aos dois anos

Resultados	Média	Percentil 2,5%	Percentil 97,5%
<i>Tratamento de suporte</i>			
Custo	15.994 €	12.815 €	19.570 €
Anos de vida	0,62	0,55	0,69
QALY	0,19	0,11	0,27
<i>Erlotinib</i>			
Custo	26.237 €	23.530 €	29.529 €
Anos de vida	0,77	0,71	0,83
QALY	0,25	0,12	0,38
<i>Docetaxel</i>			
Custo	28.653 €	25.487 €	31.724 €
Anos de vida	0,77	0,71	0,82
QALY	0,23	0,11	0,35
<i>Pemetrexedo</i>			
Custo	32.526 €	29.668 €	35.698 €
Anos de vida	0,77	0,71	0,83
QALY	0,25	0,14	0,38
ICER		Erlotinib vs tratamento de suporte	
Custo incremental por ano de vida ganho		71.152 €	
Custo incremental por QALY ganho		161.356 €	

Table VII – Results of the probabilistic sensitivity analysis over two years

Results	Mean	2.5% percentile	97.5% percentile
<i>Best supportive care</i>			
Cost	€ 15,994	€ 12,815	€ 19,570
Years of life	0.62	0.55	0.69
QALY	0.19	0.11	0.27
<i>Erlotinib</i>			
Cost	€ 26,237	€ 23,530	€ 29,529
Years of life	0.77	0.71	0.83
QALY	0.25	0.12	0.38
<i>Docetaxel</i>			
Cost	€ 28,653	€ 25,487	€ 31,724
Years of life	0.77	0.71	0.82
QALY	0.23	0.11	0.35
<i>Pemetrexed</i>			
Cost	€ 32,526	€ 29,668	€ 35,698
Years of life	0.77	0.71	0.83
QALY	0.25	0.14	0.38
ICER		Erlotinib vs. best supportive care	
Incremental cost per YLG		€ 71,152	
Incremental cost per QALY gained		€ 161,356	

ganhos (custo-efectividade) como para a dos QALYs (custo-utilidade) (Fig. 2).

Considerando-se o tratamento de 1000 doentes com CPNPC avançado ou metastizado em segunda ou terceira linhas 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 135 046€-1 755 602€ e entre 291 801€-3 793 409€, respectivamente (Quadro VIII).

Discussão

De acordo com os resultados do modelo, o tratamento com erlotinib em segunda ou terceira linhas poderá trazer um benefício relativamente a QALY comparativamente ao docetaxel, pemetrexedo e tratamento de suporte, apresentando simultaneamente um menor custo do que os tratamentos activos. Relativamente aos dois esquemas activos referidos, o

We underline that this type of study is normally undertaken using a theoretical model which tries to mimic reality as simplistically as possible. In addition, the several sources of data used have some limitations from an economic evaluation perspective. The information contained in the literature does not necessarily represent normal clinical practice; the majority of the literature evaluated is based on data from clinical trials. These data do not necessarily have a high degree of external validity as the results are associated to patient inclusion and exclusion criteria and the adhesion of the patients themselves to the study protocol. The clinical situation may not be easy to reproduce outside a clinical trial context.

There are two further equally important aspects to consider when interpreting the results obtained: a) *Efficacy* – The comparison of erlotinib clinical data with that of active comparisons is based on an indirect

Quadro VIII – Análise do impacto da substituição de docetaxel/pemetrexedo por erlotinib (considerando 1000 doentes com CPNPC)

% de substituição	N.º de doentes a ser tratado com erlotinib	Poupança obtida com substituição de docetaxel por erlotinib	Poupança obtida com substituição de pemetrexedo por erlotinib
5%	50	-135.046 €	-291.801 €
10%	100	-270.093 €	-583.601 €
15%	150	-405.139 €	-875.402 €
20%	200	-540.185 €	-1.167.203 €
25%	250	-675.232 €	-1.459.004 €
30%	300	-810.278 €	-1.750.804 €
35%	350	-945.324 €	-2.042.605 €
40%	400	-1.080.371 €	-2.334.406 €
45%	450	-1.215.417 €	-2.626.200 €
50%	500	-1.350.463 €	-2.918.007 €
55%	550	-1.485.509 €	-3.209.808 €
60%	600	-1.620.556 €	-3.501.608 €
65%	650	-1.755.602 €	-3.793.409 €

erlotinib pode ser considerado como o tratamento com melhor custo-utilidade para a população de doentes com CPNPC avançado ou metastizado em segunda e terceira linhas. Saliente-se que este tipo de estudos é, normalmente, efectuado sob um modelo teórico que tenta mimetizar a realidade de forma simplista. Adicionalmente, as várias fontes de dados utilizadas apresentam algumas limitações na perspectiva da avaliação económica. A informação contida na literatura não representa necessariamente a prática clínica habitual, uma vez que a maioria da literatura avaliada se baseia em dados de ensaios clínicos. Estes dados não terão necessariamente um elevado grau de validade externa, uma vez que os resultados estão associados a critérios de inclusão e exclusão dos doentes e à própria adesão dos doentes ao protocolo do estudo, podendo a situação clínica não ser facilmente reproduzível fora do contexto de um ensaio clínico. Existem ainda dois aspectos igualmente importantes a considerar ao interpretar os resul-

comparison due to the lack of parallel clinical trials. The model only considers the presupposition that the effects in survival are identical among active treatments; b) *Utility* – There is a limitation in the published data meaning it is possible to reliably attribute utility values to the health stages considered in the model. In this case, we used a sample of healthy subjects from the UK. While the utilities attributed to a healthy population are suitable, it would be preferable to have obtained the utilities from a population of patients with advanced or metastatic NSCLC. Another limitation is connected to the consumption of resources having been mainly estimated based on a panel of experts, which could equal an uncertainty factor.

Conservative presuppositions were considered in an attempt to minimise the model's limitations, and deterministic sensitivity and probabilistic analyses which confirmed the data's robustness were performed. The

Table VIII – Analysis of the impact of replacing docetaxel/pemetrexed with erlotinib (considering 1000 NSCLC patients)

% of replacement	No. of patients being treated with erlotinib	Saving obtained by replacing docetaxel with erlotinib	Saving obtained by replacing pemetrexed with erlotinib
5%	50	-€ 135,046	-€ 291,801
10%	100	-€ 270,093	-€ 583,601
15%	150	-€ 405,139	-€ 875,402
20%	200	-€ 540,185	-€ 1,167,203
25%	250	-€ 675,232	-€ 1,459,004
30%	300	-€ 810,278	-€ 1,750,804
35%	350	-€ 945,324	-€ 2,042,605
40%	400	-€ 1,080,371	-€ 2,334,406
45%	450	-€ 1,215,417	-€ 2,626,200
50%	500	-€ 1,350,463	-€ 2,918,007
55%	550	-€ 1,485,509	-€ 3,209,808
60%	600	-€ 1,620,556	-€ 3,501,608
65%	650	-€ 1,755,602	-€ 3,793,409

tados obtidos: a) *Eficácia* – A comparação dos dados clínicos de erlotinib *versus* comparadores activos baseia-se numa comparação indirecta, devido à falta de ensaios clínicos em paralelo. Neste modelo, apenas se considerou o pressuposto de que os efeitos na sobrevivência são idênticos entre terapêuticas activas; b) *Utilidades* – Existe uma limitação relativamente aos dados publicados a partir dos quais é possível atribuir, de forma fidedigna, valores de utilidade para os estados de saúde considerados no modelo. Neste caso, recorreu-se a uma amostra de pessoas saudáveis no Reino Unido. Embora as utilidades atribuídas por uma população saudável sejam adequadas, seria preferível ter-se obtido utilidades a partir de uma população de doentes com CPNPC avançado ou metastizado. Outra limitação prende-se com o facto de o consumo de recursos ter sido maioritariamente estimado com base num painel de peritos, o que poderá constituir um factor de incerteza.

No sentido de minimizar as limitações do modelo, consideraram-se pressupostos conservadores, tendo-se ainda efectuado análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas que confirmaram a robustez dos dados. Os resultados do modelo foram examinados de forma a assegurar que estes reflectiam os dados de sobrevivência dos ensaios e que o número de ciclos de medicação coincidiam com os resultados dos ensaios clínicos principais – sendo este o caso do erlotinib, docetaxel e pemetrexedo.

Conclusões

A substituição de docetaxel ou pemetrexedo por erlotinib poderia contribuir para uma redução considerável dos gastos do SNS na aquisição de medicamentos antineoplásicos para tratamento dos doentes com CPNPC avançado.

model's results were scrutinised to guarantee they reflected the clinical trial survival data and that the number of cycles of medication were the same as the main clinical trial results. This was true for erlotinib, docetaxel and pemetrexed.

Conclusions

The use of erlotinib instead of docetaxel or pemetrexed could contribute to annual savings for the NHS (substitution rates: 5%-65%) ranging from € 135,046 – € 1,755.602 (docetaxel replacement) and € 291,801 – € 3,793,409 (pemetrexed replacement), with a gain in terms of QALYs.

Second or 3rd line treatment with docetaxel and pemetrexed is respectively € 2,784 and €6,284 more costly (at two years) than treatment with erlotinib.

The sensitivity analyses results corroborate the base-case analysis results, demonstrating that erlotinib a possibly cost-saving alternative to docetaxel or pemetrexed.

The results of this pharmacoeconomic analysis should be confirmed through random parallel clinical trials which gather direct data on efficacy, utility, toxicity and use of healthcare resources for all the treatments dealt with here. No such clinical trial has been performed yet, meaning that our results should be considered as estimates for a patient with advanced or metastatic NSCLC, and can be used as a reliable tool for clinical decision making.

Acknowledgements

This study was financed by Roche Farmacêutica Química, Lda.

do ou metastizado, estimando-se uma poupança anual, com taxas de substituição de 5% a 65%, que variaria entre 135 046€-1 755 602€ e entre 291 801€-3 793 409€, respectivamente, com um ganho em termos de QALY.

Comparativamente ao tratamento com erlotinib, o custo total de tratar um doente em segunda ou terceira linhas com docetaxel e pemetrexedo é, respectivamente, 2784€ e 6284€ mais elevado (aos dois anos).

Os resultados das análises de sensibilidade corroboram os resultados da análise-base, demonstrando que o erlotinib é uma alternativa possivelmente *cost-saving*, comparativamente ao docetaxel ou ao pemetrexedo.

Os resultados desta análise fármaco-económica deveriam ser confirmados através de ensaios clínicos aleatorizados e em paralelo, onde se recolhessem dados directos de eficácia, utilidade, toxicidade e utilização de recursos em saúde para todas as alternativas terapêuticas aqui abordadas. Dado que até ao momento não foi realizado nenhum ensaio clínico com estas características, considera-se que os resultados aqui apresentados deverão ser considerados como estimativas para um doente tipo com CPNPC avançado ou metastizado, podendo ser utilizados como uma ferramenta fiável para a tomada de decisões clínicas.

Agradecimentos

Este estudo foi financiado por Roche Farmacêutica Química, Lda.

Bibliografia / Bibliography

1. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311:899-909.
2. Parente B, Queiroga H, Teixeira E, Sotto-Mayor R, *et al.* Estudo epidemiológico do cancro do pulmão em

Portugal nos anos 2000/2002. *Rev Port Pneumol* 2007; XIII (2): 255-65.

3. Henrique Barros, Nuno Lunet, Manuel Sobrinho Simões. O Cancro em Portugal. Disponível em <http://www.ipatimup.pt/medprev/paper3.pdf>.

4. Capri S, Morabito A, Carillio G, *et al.* Valutazione económica di erlotinib, docetaxel e pemetrexed nel trattamento di seconda línea del carcinoma polmonare non a piccole cellule. *PharmacoEconomics – Italian Research Articles* 2007; 9(2):113-24.

5. Resumo das Características do Medicamento Tarceva®. Disponível em <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tarceva/H-618-PI-pt.pdf>; consulta em Julho 2008.

6. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, *et al.* Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Onc* 2000;18(10):2095-2103.

7. 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 Onc* 2004; 22(9): 1589-97.

8. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabárbara P, Seymour L. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(2):123-32.

9. Orientações metodológicas para estudos de avaliação económica de medicamentos. INFARMED. Lisboa, 1999.

10. Resumo das Características do Medicamento ALIMTA®. Disponível em <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/alimta/H-564-PI-pt.pdf>, consulta em Julho 2008.

11. Resumo das Características do Medicamento TAXOTERE®. Disponível em <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/taxotere/H-073-PI-pt.pdf> consulta em Julho 2008.

12. Contabilidade Analítica 2005, Hospitais do SNS. Ministério da Saúde, IGIF. Edição 2006.

13. Infarmed [<http://www.infarmed.pt/formulario/index.html>].

14. Diário da República, 1.ª série – N.º16, Portaria n.º 110-A/2007, de 23 de Janeiro de 2007.