

CUSTO-EFECTIVIDADE DE TRASTUZUMAB No Tratamento de Doentes com Cancro da Mama em Estádios Iniciais em Portugal

Ana MACEDO, Isabel MONTEIRO, Sofia ANDRADE, A. CIRRINCIONE, J. RAY

RESUMO

Introdução: Apesar dos enormes avanços, observados nos últimos 25 anos, no tratamento e na compreensão da natureza clínica e biológica do cancro da mama, esta patologia persiste como uma importante causa de morbilidade e mortalidade a nível mundial. O ensaio clínico HERA demonstrou a eficácia e segurança de trastuzumab no tratamento de doentes com cancro da mama, HER2 positivo (HER2+), em estádios iniciais da doença, na sequência de cirurgia, quimioterapia (neoadjuvante ou adjuvante) e radioterapia, se aplicável.

Objectivos: Avaliar a relação custo-efectividade da terapêutica com trastuzumab durante um ano *versus* a terapêutica de base (observação após quimioterapia adjuvante *standard*), em doentes com cancro da mama HER2+ em estádios iniciais, na perspectiva da sociedade e do Serviço Nacional de Saúde (SNS) Português.

Métodos: Um modelo de Markov com cinco estádios de saúde e ciclos de transição anuais, permitiu estimar os *outcomes* clínicos e económicos, a longo prazo, de doentes com cancro da mama HER2+ em estádios iniciais, com base nos resultados do ensaio clínico HERA. Dados sobre recursos utilizados e custos para o SNS, foram baseados no consenso de um painel de peritos e nos custos unitários publicados, respectivamente. Custos e consequências foram actualizados a uma taxa anual de 3%. Os rácios de custo-efectividade incremental por ano de vida e por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) ganhos foram determinados. A incerteza associada aos pressupostos considerados na estimativa destes rácios foi avaliada numa análise de sensibilidade *one-way*.

Resultados: Considerando um horizonte temporal de 45 anos, o tratamento com trastuzumab foi associado a um ganho de 2,114 anos de vida e de 2,009 QALYs comparativamente à terapêutica de base. Os custos directos e indirectos foram calculados em 61.839 € e 19.759 € com trastuzumab e em 40.559 € e 25.392 € com a terapêutica de base, respectivamente. Estes resultados corresponderam a rácios de custo-efectividade incrementais de 10.067€/ano de vida ganho e 10.595 €/QALY considerando apenas os custos directos médicos e 7.400 €/ano de vida ganho e 7790 €/QALY considerando também os custos indirectos.

Conclusões: A terapêutica com trastuzumab, durante um ano, em doentes com cancro da mama HER2+ em estádios iniciais pode ser considerada, com elevado nível de certeza, uma opção custo-efectiva, em Portugal.

A.M., S.A.: KeyPoint, consultoria Científica Lda. Miraflores. Portugal
I.M.: Roche Farmacêutica Química Lda. Amadora. Portugal
A.C., J.R.: F. Hoffmann-La Roche AG. Basileia. Suíça

© 2010 CELOM

SUMMARY

COST-EFFECTIVENESS OF TRASTUZUMAB

In the Treatment of Early Stages Breast Cancer Patients, in Portugal

Introduction: Despite the important advances observed in the last 25 years in the comprehension of the clinical and biological nature of breast cancer and its treatment, this disease remains a significant cause of cancer morbidity and mortality worldwide. The

clinical trial Hera has demonstrated the safety and efficacy of trastuzumab in the treatment of HER2 positive (HER2+) breast cancer patients, in early stages, subsequent to surgery, chemotherapy (neoadjuvante or adjuvant) and radiotherapy, if applied.

Objectives: To evaluate the cost-effectiveness of 1-year trastuzumab treatment versus standard care (observation following standard adjuvant chemotherapy), in patients with HER2+ breast cancer in early stages from the societal and the Portuguese National Health Service (NHS) perspectives.

Methods: A 5-state Markov model with annual transition cycles was developed to estimate the long term health and economic outcomes of HER2+ early breast cancer patients based on HERA clinical trial results. Portuguese NHS resource use and costs were estimated from a consensus expert panel and published unit costs, respectively. Clinical and economic outcomes were discounted at 3% *per annum*. The incremental cost-effectiveness ratios per life year gained (LYG) and per quality adjusted life year (QALY) gained were estimated. One-way sensitivity analysis was performed.

Results: Considering a 45 year time horizon, treatment with trastuzumab was estimated to increase discounted life expectancy by 2,114 life years and quality-adjusted life expectancy by 2,009 QALYs compared to standard care. Direct and indirect costs were projected to be 61.839 € and 19.759 € with trastuzumab and 40.559 € and 25.392 € with standard of care. These results corresponded to incremental cost-effectiveness ratios of 10.067 € and 10.595 € assuming direct costs only, and of 7.400 € and 7.789 € including indirect costs, per life year gained and per QALY gained, respectively.

Conclusions: The 1-year trastuzumab use as adjuvant therapy in HER-2+ early breast cancer patients improves survival and can be considered a cost effective therapy with a high degree of certainty in the Portuguese setting.

INTRODUÇÃO

Apesar dos enormes avanços observados nos últimos 25 anos na compreensão da natureza clínica e biológica do cancro da mama e, dos avanços registados ao nível do seu tratamento, este é um problema que persiste e que se tem tornado cada vez mais complexo. A incidência mundial do cancro de mama tem vindo a aumentar anualmente e é responsável por cerca de 23% de todos os novos casos de cancros na população feminina. Anualmente são diagnosticadas mais de 1.100.000 mulheres com cancro da mama em todo o mundo e cerca de 410.000 morrem com esta neoplasia, por ano¹.

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2002 o cancro da mama era a neoplasia mais comum entre as mulheres portuguesas, sendo a sua incidência de, aproximadamente, 80 casos por cada 100.000 mulheres². Em 2005, o cancro da mama foi responsável pela maior parte das mortes por doença oncológica registadas entre as mulheres portuguesas, sendo a sua taxa de mortalidade de cerca de 20/100.000². Estima-se que anualmente surjam aproximadamente 4.500 novos casos de cancro da mama, na população portuguesa, número que demonstra o impacto e a importância desta neoplasia maligna em Portugal³.

De acordo com o estágio da doença, existem várias hipóteses de tratamento, que incluem cirurgia, quimioterapia, radioterapia, terapêutica hormonal e imunoterapia. O trastuzumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante do receptor-2 do factor de crescimento epidérmico humano (HER2) que está indicado no tratamento de doentes com cancro da mama, HER2+, em fase precoce, na sequência de cirurgia, quimioterapia (neoadjuvante ou adjuvante) e radioterapia, se aplicável, e em contexto metastático.

Este estudo teve como objectivo principal analisar o custo-efectividade da utilização de trastuzumab no tratamento do cancro da mama HER2+ em estádios iniciais, em Portugal.

MATERIALE MÉTODOS

Modelo Farmacoeconómico

Foi desenvolvido um modelo de Markov⁴ com o objectivo de avaliar o efeito da terapêutica com trastuzumab durante um ano *versus* o tratamento base (observação após quimioterapia *standard*), em doentes com cancro da mama, HER2+, em estádios iniciais. O modelo pretendeu simular a história natural e evolução do cancro da mama nestas doentes e avaliar os *outcomes* clínicos (consequências) e

económicos (custos) esperados para doentes tratadas com trastuzumab comparativamente a doentes em observação.

O modelo utilizado na análise considera cinco estádios de saúde: Estádio I (Sobrevida livre de doença); Estádio II (Recorrência – local e regional); Estádio III (Recorrência à distância – metastização); Estádio IV (Eventos cardíacos – insuficiência cardíaca grave mas não fatal); Estádio V (Morte) (Figura 1).

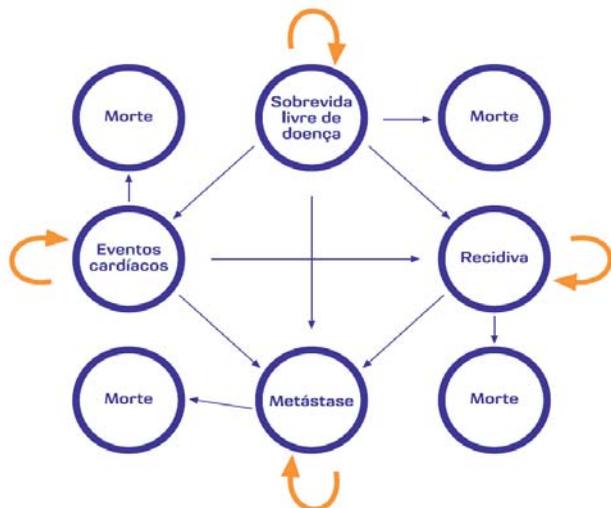


Fig. 1 – Esquematisação dos estádios de saúde considerados no modelo

Adicionalmente, de forma a reflectir com maior exactidão a progressão da doença, foram incluídos no modelo, estádios temporários (*tunnel states*): Estádio II (Recorrência – local e regional); Estádio III (Recorrência à distância – metastização); Estádio IV (Eventos cardíacos – insuficiência cardíaca grave mas não fatal). Estes são estádios temporários com a duração de um ciclo, pelos

quais têm de passar todos os doentes que apresentam qualquer tipo de recorrência ou que têm um evento cardíaco.

Durante cada ano de simulação, os doentes podiam permanecer num dos cinco estádios de saúde principais ou num dos três estádios temporários. No primeiro ciclo, todos os doentes começavam pelo estádio *sobrevida livre de doença* e nos ciclos seguintes podiam transitar para outros estádios de acordo com probabilidades de transição baseadas em dados do ensaio clínico HERA⁵⁻⁷.

Duração dos ciclos e horizonte temporal

O modelo segue a evolução da doente até ao fim da vida (horizonte temporal 45 anos), considerando que as transições entre os estádios de saúde ocorrem em intervalos (ciclos) com a duração de um ano.

População em Estudo

Considerou-se uma coorte hipotética de doentes, clinicamente semelhante à do estudo clínico HERA⁵⁻⁶: doentes com idade mediana de 50 anos, com carcinoma da mama em estágio precoce, HER2 positivos, com nódulos linfáticos positivos em 95% dos casos.

Dados de Eficácia

O ensaio clínico HERA⁵⁻⁷ comparou o tratamento com trastuzumab durante um ano *versus* observação, após quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante, em doentes com cancro da mama HER2+, demonstrando a sua eficácia e segurança.

No modelo, o efeito de trastuzumab é considerado aplicando uma redução (*Hazard ratio*) à probabilidade de

Quadro 1 – Probabilidades de transição anuais entre estádios de saúde

Estádio	Probabilidade	Fonte
Sobrevivência livre de doença para recorrência contralateral	0,00700	Estudo HERA ⁵⁻⁷
Sobrevivência livre de doença para metástase	0,07847	
Sobrevivência livre de doença para recorrência local	0,02940	
Recorrência local para metástase	0,07847	
Sobrevivência livre de doença para eventos cardíacos	0,00500	
Eventos cardíacos para recorrência local	0,02940	
Eventos cardíacos para metástases	0,07847	
Eventos cardíacos crónicos	0,03500	
Metástase para morte	0,29500	

desenvolver recorrência local e à distância após cirurgia e quimioterapia, com base nos dados de eficácia obtidos no ensaio clínico HERA. Assume-se que o trastuzumab reduz o risco de recorrência em 49% e de metástase em 48%. Considerou-se uma redução de risco de morte, no estágio metástase de 0,80⁵⁻⁷.

Dados de progressão

As probabilidades de transição anuais entre os vários estádios considerados no modelo foram baseadas no ensaio clínico HERA⁵⁻⁷ (Quadro 1).

Qualidade de Vida-Utilidades

A qualidade de vida atribuída aos diferentes estádios da doença foi estimada com base em valores de utilidade, considerando uma pontuação de 0 a 1, em que 0 significa morte e 1 um perfeito estado de saúde. Os valores de utilidade utilizados basearam-se nos resultados de vários estudos de referência publicados⁷ (Quadro 2).

Pressupostos Assumidos

Com base nos resultados observados para o estudo clínico HERA⁵⁻⁷ considera-se que o benefício da utilização de trastuzumab, isto é, que a redução de risco relativo aplicado à probabilidade de desenvolver recorrência local ou à distância em contexto adjuvante, se mantém constante durante os primeiros cinco anos após tratamento, e que o mesmo diminui progressivamente aos 5 e 10 anos.

Os doentes entram no modelo, todos no estágio *sobrevivida livre de doença*, após terem completado quimioterapia adjuvante (doxorubicina e ciclofosfamida). Durante os primeiros três meses, considera-se a possibilidade de os doentes receberem tratamento com paclitaxel, ou com o

mesmo regime de quimioterapia em associação com trastuzumab (8 mg/kg dose inicial e 6 mg/kg/3 em três semanas dose de manutenção). Nos três trimestres subsequentes, apenas os doentes do braço trastuzumab continuam a receber tratamento com trastuzumab em monoterapia, de três em três semanas.

Os custos de avaliação do estado HER2 foram incluídos nos custos referentes ao primeiro ano. Assumindo uma abordagem conservadora, os custos de avaliação de doentes HER2 negativas foram adicionados aos da população HER2 positiva no grupo em tratamento com trastuzumab, de forma a considerar todo e qualquer custo atribuível à decisão de utilizar este medicamento.

Os custos associados a eventos cardíacos crónicos foram assumidos como sendo constantes para os doentes com eventos cardíacos crónicos em cada ano de seguimento. Os custos médios de outros efeitos cardíacos secundários foram aplicados a todos os doentes no estágio *sobrevivida livre de doença* no primeiro ano de tratamento com trastuzumab.

No cálculo dos custos indirectos por absentismo laboral assumiu-se que os mesmos são aplicados apenas às doentes com idade inferior a 65 anos, considerando-se que as doentes com 65 ou mais anos de idade já estariam reformadas.

Custos

A prática clínica em Portugal, no que diz respeito ao tratamento de doentes com cancro da mama HER2+, bem como ao controlo e tratamento de efeitos adversos foi caracterizada através da realização de um painel de peritos. Os dados foram inferidos de acordo com um questionário de consenso subscrito pelos membros do painel, realizado segundo a metodologia de Delphi.

Quadro 2 – Qualidade de vida por estágio de doença

	Valores de utilidade	Fonte
Utilidade		
Sobrevivência livre de doença (1º ano)	0,749	Tengs e Wallace ⁷ , 2000 Wardley, ESMO 2006 Bell, ESMO 2006
Sobrevivência livre de doença após o 1º ano	0,847	
Metástases (1º ano)	0,484	
Metástases após o 1º ano	0,484	
Recorrência local/ contra lateral	0,810	
Valor atribuído de incapacidade (Disutility)		
Recorrência local/ contra lateral	0,24	
Evento cardíaco	0,30	

Os custos unitários foram baseados na tabela de preços das instituições e serviços integrados no Serviço Nacional de Saúde, Portaria n.º 110-A/2007, publicada em Diário da República – I Série n.º 16 de 23 de Janeiro de 2007⁸.

Os preços dos medicamentos foram baseados nos valores da Lista de Preços da Direcção Geral das Actividades Económicas, Fevereiro e Março de 2007⁹, considerando a dosagem mais adequada à dose diária prescrita. O custo de trastuzumab (Herceptin[®]) foi fornecido pela Roche.

Custos Directos

Custos da terapêutica com trastuzumab e avaliação do status HER2

O custo da terapêutica com trastuzumab foi subdividido no custo em terapêutica adjuvante e metastática. De acordo com o consenso do painel de peritos, considerou-se que a dose administrada a um doente de 70 Kg foi de 8 mg/Kg (dose inicial) e de 6 mg/Kg (dose de manutenção), a cada três semanas, durante um ano.

Relativamente à determinação do *status* HER2, de acordo com o consenso do painel de peritos, considerou-se que em 100% dos casos a avaliação é feita por imunohistoquímica, sendo 20% dos casos confirmados por FISH. O custo unitário atribuído a cada um dos métodos baseou-se na tabela de Grupos de Diagnóstico Homogéneo (GDH).⁹

Custos de seguimento, diagnóstico e tratamento associados à não progressão, recorrência e metastização

O consumo de recursos no que diz respeito aos meios de diagnóstico e tratamento utilizados em cada estágio de doença foi determinado pelo painel de peritos. Os custos unitários basearam-se nos valores da tabela de GDH.⁹

Na estimativa dos custos de seguimento, diagnóstico e tratamento associados a cada estágio da doença, consideraram-se os seguintes custos: terapêutica hormonal, quimioterapia e radioterapia, hospitalizações, consultas em ambulatório, exames laboratoriais e outros meios de diagnóstico, nomeadamente RMN, TC, cintigrafia, ecografia abdominal e ecocardiograma, sempre que aplicável.

Relativamente ao custo do tratamento e seguimento após metastização, assume-se uma perspectiva conservadora, uma vez que não se considerou qualquer custo associado a terapêuticas paliativas de alívio da dor ou outras, nem custos acrescidos por eventuais situações terminais com necessidade de cuidados intensivos.

Custos relacionados com eventos cardíacos

Na análise dos custos associados à monitorização e tratamento de eventos cardíacos considerou-se o número

de consultas, número e duração de hospitalizações, meios complementares de diagnóstico necessários e medicação utilizada, de acordo com a gravidade de insuficiência cardíaca.

Os custos directos totais, incluindo todos os custos anteriormente descritos, atribuídos a cada estágio, estão descritos no quadro 3.

Quadro 3 – Custos totais

Custos anuais	Euros
Sobrevivência livre de doença	387
Eventos adversos cardíacos graves	10.900
Custos de seguimento, diagnóstico e tratamento por estágio	
Recorrência após o 1º ano	179
Recorrência no 1º ano	2.325
Metástases no 1º ano	5.348
Metástases após o 1º ano	2.675
Custos relacionados com eventos cardíacos	
Eventos adversos cardíacos excepto graves	3.024
Monitorização cardíaca	409
Avaliação de status HER2	124
Custos da terapêutica com trastuzumab	
Eventos cardíacos crónicos	43
Custo de trastuzumab em contexto adjuvante	43.133
Custo de trastuzumab em contexto metastático	43.133
Custo de administração de trastuzumab	6.485

Custos Indirectos

Na análise dos custos indirectos, de uma forma conservadora, consideraram-se apenas os custos derivados do absentismo laboral. Este cálculo foi efectuado com base em informação obtida, através de painel de peritos, sobre o número de dias de absentismo laboral, por ano, em função dos estádios ou da ocorrência de eventos adversos (Quadro 4).

Para o cálculo do custo associado ao absentismo laboral utilizaram-se os dados mais recentes do Boletim Estatístico do Gabinete de Estratégia e Planeamento do Ministério do Trabalho e Segurança Social¹⁰. O boletim de Abril de 2008 indicava que o ganho médio mensal, para uma mulher, em Abril de 2007 era de 859 € mês. A remuneração anual foi calculada, com base neste valor, em 12.026 €, tendo-se incluído no cálculo subsídio de férias e de Natal.

Quadro 4 – Dias de absentismo

Estádio/evento	Dias de absentismo/ano	Fonte
Sobrevivência Livre de Doença	6 dias	Relatório do consenso do painel de peritos
Recorrência Local	50 dias	
Recorrência Contralateral	100 dias	
Metástases	160 dias	
Evento cardíaco	100 dias	

Tipo de Análise

A comparação entre custos e consequências das duas alternativas foi efectuada através do cálculo do rácio incremental de custo-efectividade (ICER) por ano de vida ganho (análise custo-efectividade) e por QALY ganho (análise de custo-utilidade), na perspectiva da Sociedade e do Serviço Nacional de Saúde (SNS) Português.

Custos e consequências foram actualizados a uma taxa anual de 3%.

Quadro 5 – Resumo das consequências consideradas no modelo

Consequências	Trastuzumab	Sem trastuzumab	Diferença
Anos de vida ganhos	14.950	12,836	2,114
QALY	11.691	9,683	2,009
Custos directos (€)	61.839	40.559	21.281
Custos indirectos (€)	19.759	25.392	- 5.633
Custo total (€)	81.598	65.950	15.648

Quadro 6 – Custo-efectividade incremental – QALY

Perspectiva	Opção	Custo (€)	QALY	Custo Incremental (€)	QALY incremental	ICER (€/QALY)
Sociedade	Trastuzumab (custos directos + custos indirectos)	81.598	11,691	15.648	2,009	7.790 €
	Sem trastuzumab (custos directos + custos indirectos)	65.950	9,683			
SNS	Trastuzumab (apenas custos directos)	61.839	11,691	21.281	2,009	10.595 €
	Sem trastuzumab (apenas custos directos)	40.559	9,683			

RESULTADOS

Considerando um horizonte temporal de 45 anos, o tratamento com trastuzumab foi associado a um ganho de 2,114 anos de vida e de 2,009 QALYs comparativamente à terapêutica de base. Os custos directos e indirectos foram calculados em 61.839,23 € e 19.759,14 € com trastuzumab e em 40.558,60 € e 25.391,88 € com a terapêutica de base, respectivamente (Quadro 5).

Estes resultados correspondem a rácios de custo-efectividade incrementais (ICER) de 10.067 €/ano de vida ganho e 10.595 €/QALY considerando apenas os custos directos (perspectiva do SNS) e de 7.400 €/ano de vida ganho e 7790 €/QALY considerando também os custos indirectos (perspectiva da Sociedade) (Quadros 6 e 7).

Análise de sensibilidade

Efectuou-se uma análise de sensibilidade (*one-way*) tendo em consideração as variáveis de maior incerteza: taxa de actualização (0% e 5%), valores de QALY ($\pm 15\%$) e custos não associados ao trastuzumab ($\pm 15\%$) (Quadro 8).

A análise de sensibilidade mostrou que a variável com maior impacto nos resultados é a taxa de actualização.

Os resultados obtidos para esta análise, confirmam a robustez do modelo e dos seus resultados.

DISCUSSÃO

As análises de custo-efectividade e custo-utilidade efectuadas sobre a utilização de trastuzumab *versus* a sua não utilização, mostraram um ganho de 2,114 anos de vida e de 2,009 QALYs para o período em estudo.

A inclusão de custos indirectos, nomeadamente custos relacionados com o

Quadro 7 – Custo-efectividade incremental – anos de vida ganhos

Perspectiva	Opção	Custo (€)	Anos de vida ganhos	Custo Incremental (€)	Diferença	ICER (€/ano de vida ganho)
Sociedade	Trastuzumab (custos directos + custos indirectos)	81.598	14,950	15.648	2,114	7.400 €
	Sem trastuzumab (custos directos + custos indirectos)	65.950	12,836			
SNS	Trastuzumab (apenas custos directos)	61.839	14,950	21.281	2,114	10.067 €
	Sem trastuzumab (apenas custos directos)	40.559	12,836			

Quadro 8 – Análise de Sensibilidade – perspectiva do SNS

Variável	Máximo e Mínimo	ICER (€/ano de vida ganho)	ICER (€/QALY)
Cenário base		10.067	10.595
Custos não associados à terapêutica com trastuzumab	15% mais baixo	10.069	10.597
	15% mais alto	10.065	10.592
Valor de QALY	15% mais baixo	10.067	12.462
	15% mais alto	10.067	9.214
Taxa de actualização custos e consequências	0%	3.933	4.358
	5%	16.057	16.231

absentismo laboral, permitiu calcular um rácio custo-efectividade incremental de 7.789 euros/QALY e 7.400 euros/ano de vida ganho. Mesmo incluindo estes custos, deve ter-se em consideração que, a não inclusão de outros custos directos não médicos, relevantes na perspectiva da sociedade, como por exemplo deslocações e custos relacionados com acompanhamento de doentes, subvaloriza o potencial da utilização do trastuzumab no tratamento de doentes com cancro da mama HER2+. Neste modelo optou-se por não incluir os custos derivados de insuficiência cardíaca estágio II da New York Heart Association (NYHA) dado que a abordagem de doentes neste estágio pode ser muito díspar.

Considerando apenas custos directos médicos, e assumindo a perspectiva do SNS, a análise estima um rácio de custo-efectividade incremental de 10.067 euros/ano de vida ganho e de 10.595 euros/QALY.

O valor de custo incremental obtido suporta a adopção desta opção terapêutica, dado que o seu custo

efectividade incremental é muito favorável comparativamente a outras estratégias terapêuticas usadas na prática clínica comum e financiadas pelo SNS¹¹.

Uma das principais limitações inerentes ao modelo apresentado é a escassez de dados específicos para Portugal. No entanto, esta limitação é de alguma forma ultrapassada uma vez que as diversas análises de sensibilidade efectuadas mostram variações muito pequenas dos resultados finais, traduzindo a sua robustez. Isto é, apesar de se terem utilizado alguns dados extrapolados da literatura internacional, parece-nos que este facto não modifica, no essencial, a validade dos cálculos efectuados. A análise dos custos relacionados com o tratamento foram derivados do relatório de consenso alcançado pelo painel de peritos, sendo os valores unitários baseados em informação oficial⁹, pelo que esta análise poderia revestir-se de alguma incerteza. No entanto, a análise de sensibilidade mostra que, aplicando uma variação de 15% a estes valores, a variação do resultado final não é significativa.

CONCLUSÃO

A utilização de trastuzumab, durante um ano, em doentes com cancro da mama HER2+ em estágio inicial, resulta num aumento de mais de dois anos de vida ganhos e de anos de vida ajustados pela qualidade, traduzindo-se num custo incremental na ordem dos 7.000 euros por ano de vida ganho e por QALY (perspectiva da sociedade) e de 10.000 euros por ano de vida ganho e por QALY (perspectiva do SNS). A terapêutica com trastuzumab pode ser considerada, com elevado nível de certeza, uma opção custo-efectiva em Portugal.

Conflito de interesses e fontes de financiamento:

O estudo foi efectuada por investigadores independentes com uma bolsa da Roche Farmacêutica.

Dois dos autores são funcionários de F. Hoffmann-La Roche. AG: Basileia. Uma das autoras é funcionária da Roche Farmacêutica Quimica, Lda.

BIBLIOGRAFIA

1. GERVÁSIO H: Nova terapêutica para o carcinoma da mama reduz em 17% o risco de morte. *Anamnesis* 2006;15(156):14-6
2. World Health Organization: The impact of cancer. Available from URL: http://www.who.int/ncd_surveillance/infobase/web/InfoBasePolicyMaker/reports/ReporterFullView.aspx?id=5 Geneva. [online] 2006 [cited on 28th May 2007]
3. Sociedade Portuguesa de Senologia: Available from URL: <http://www.spsenologia.pt/> Portugal [online] 2007 [cited on 28th May 2007].
4. Herceptin Cost-Effectiveness Model For Early Breast Cancer: User Guide. Version 1.0. June 2006.
5. PICCART-GEBHART MJ et al: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *NEJM* 2005;353: 1659-72
6. WARDLEY et al: 31st ESMO Congress. Istambul 2006
7. BELL et al: 31st ESMO Congress. Istambul 2006
8. TENGS TO, WALLACE A: One thousand health-related quality-of-life estimates. *Med Care* 2000;38(6):583-637
9. Diário da República: Portaria nº 110-A/2007, I Série n.º16 de 23 de Janeiro de 2007
10. Ministério do Trabalho e Segurança Social: Boletim Estatístico do Gabinete de Estratégia e Planeamento – Abril 2007
11. In: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_HOSPITAL/DL_N_195_2006_3