

REVISIONES

Eficiencia de tratamientos oncológicos para tumores sólidos en España

I. Oyagüez^{1*}, C. Frías², M. Á. Seguí³, M. Gómez-Barrera¹, M. Á. Casado¹ y M. Queralt Gorgas²

¹Pharmacoeconomics and Outcomes Research Iberia, Madrid. ²Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Parc Taulí, Sabadell.

³Servicio de Oncología, Hospital Parc Taulí, Sabadell.

Resumen

Objetivo: Proporcionar estimadores de la eficiencia de esquemas oncológicos empleados en España.

Métodos: Se seleccionaron las publicaciones de ensayos clínicos en fase III usados para indicación de las terapias oncológicas de alto impacto empleadas para tratamiento de tumores sólidos en estadios III-IV. Para cada esquema se calculó la relación coste-eficacia incremental (RCEI) respecto al comparador del ensayo, con la perspectiva del Sistema Nacional de Salud. El coste (€, 2012) farmacológico, en PVL, de cada esquema y comparador se estimó con las unidades de medicamento requeridas en cada administración (aprovechamiento máximo de viales) considerando la posología y el número de ciclos especificado en el ensayo para cada una de las ramas. La efectividad se expresó en meses de supervivencia global (SG) y/o supervivencia libre de progresión (SLP).

Resultados: Se analizaron 40 esquemas oncológicos para trece tumores metastásicos. La SG osciló entre 5,3 y 33,3 meses para las 34 terapias que incluían esa información, con valores de hazard ratio (HR) respecto a sus comparadores de 0,49 a 1,15. La SLP osciló entre 1,5 y 12,4 meses para las 39 terapias con este dato, con HR de 0,33 a 1,52. Los valores de RCEI oscilaron entre 2.142,57 €-60.996,37 €/mes de SG adicional y entre 2.102,54 €-661.845,27 €/mes de SLP adicional.

Conclusión: La dispersión y heterogeneidad de la supervivencia y RCEI estimadas, sugieren disparidad de criterios en la decisión de precio y financiación de las terapias, en España. Los continuos avances en terapias oncológicas parecen requerir reevaluaciones económicas de los medicamentos.

PALABRAS CLAVE

Eficiencia; Oncología; Cáncer; Coste-efectividad; Supervivencia

Farm Hosp. 2013;37(3):240-259

Efficiency of oncologic treatments for solid tumours in Spain

Abstract

Objective: To provide estimates of the efficiency for chemotherapy strategies used in Spain.

Methods: Published reports of the phase-III clinical trials for chemotherapies used for the most prevalent solid tumours in Spain were retrieved. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was calculated for each strategy compared to the control group in the clinical trial, with the National Health System perspective. The total cost (€, 2012) including only drug cost (ex-factory price) was estimated based on the total units of each drug required for administration (no vial wastage), with the dosification and number of cycles specified in the publication for each treatment arm. Effectiveness was measured as month of overall survival (OS) and/or month of progression free survival (PFS).

Results: A total of 40 chemotherapies for 13 different advanced or metastatic tumours were assessed. OS ranged from 5.3 to 33.3 months for the 34 therapies that included the information with hazard ratios (HR) values from 0.49 to 1.15 when compared with its control group. PFS ranged, from 39 therapies with these data, between 1.5 to 12.4 months, with HR from 0.33 to 1.52. ICERs were between €2,142.57 and €60,996.37 per each OS month gained, and from €2,102.54 to €661,845.27 per PFS month gained.

Conclusion: The variety and heterogeneity of survival and ICERs results, suggest disparity of criteria in the price and reimbursement process of drugs in Spain. The continuous advances in oncology seem to require economic revaluations of drugs.

KEYWORDS

Efficiency; Neoplasm; Antineoplastic protocols; Cost-effectiveness; Survival

Farm Hosp. 2013;37(3):240-259

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ioyaguez@porib.com (Itziar Oyagüez)

Correo postal: Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia. C/ de la Golondrina 40A. Madrid 28023, España.

Introducción

El cáncer constituye un importante problema de salud pública al que los gobiernos y las administraciones sanitarias destinan cada vez mayores recursos para investigación y tratamiento¹.

Las enfermedades cancerosas, en su conjunto, son una patología de una alta incidencia¹. En España, según los registros existentes, en el periodo 1998-2002 la incidencia de cáncer fue de entre 324 y 511 casos/100.000 hombres y de entre 204 y 286 casos/100.000 mujeres².

En los hombres, los tres tumores más frecuentes son el cáncer de próstata, el de pulmón y el colorrectal, suponiendo entre el 55,6 y el 62% del total. El cáncer de mama es el tumor más frecuente en mujeres, responsable de más del 25% de los casos de cáncer, seguido del cáncer de colon y de cuerpo del útero².

El cáncer fue responsable de más de 98.000 defunciones en el año 2006 en España². En las últimas décadas los esfuerzos dedicados a su investigación se han traducido en importantes avances con el desarrollo de moléculas que han mejorado ostensiblemente la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con cáncer, hasta convertirlo casi, en algunos casos, en una enfermedad crónica³. Esta dualidad del cáncer resulta paradójica, ya que a pesar del aspecto positivo en términos de aumento de la supervivencia, incrementa notablemente el número de pacientes susceptibles de recibir una terapia oncológica.

Esta situación, unida a las condiciones derivadas de la crisis económica y financiera global que estamos viviendo en estos momentos, supone un importante reto para los sistemas sanitarios, que se ven forzados a dedicar una cantidad sustancial de recursos sanitarios, con las limitaciones de disponer de presupuestos restringidos¹.

La evaluación económica de tecnologías sanitarias surgió en origen como una herramienta para contribuir de manera decisiva al uso racional de los medicamentos¹. Las evaluaciones económicas de fármacos frente al cáncer, pretenden proporcionar información a profesionales médicos, farmacéuticos, gestores sanitarios, pacientes y otros agentes, con el objeto de promover una utilización eficiente de los recursos sanitarios disponibles en este área⁴.

En los últimos años la evaluación económica se está consolidando en otros sistemas sanitarios, aunque su utilización explícita es destacable principalmente en Reino Unido, con la actividad del National Institute for Care Excellence (NICE), en Canadá con el Common Drug Review (CDR) o en Australia con el Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). En España, desde el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud se ha dado prioridad, a la evaluación de tecnologías sanitarias como soporte de ayuda a las decisiones clínicas⁵. La reciente propuesta para la creación de un comité Asesor de la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud con el objeto de reforzar la racionalidad en el ámbito de

las decisiones sobre financiación de medicamentos, establecida en el RD 16/2012⁶ y previamente esbozada en el RD 9/2011, con el nombre de Comité de Coste-Efectividad de los Medicamentos y Productos Sanitarios⁷, constata el creciente interés en este área por parte de las Autoridades. A pesar del incremento experimentado en los últimos años en cantidad y calidad de las publicaciones sobre evaluación económica de tecnologías sanitarias en España^{5,8}, el número de trabajos centrados en enfermedades oncológicas del que se dispone es aún escaso⁹.

Dentro de la evaluación económica los análisis coste-eficacia/coste-efectividad, en concreto, permiten comparar el impacto económico de varias terapias para determinar qué opción de tratamiento representa el mejor valor del dinero invertido^{9,10}. Habitualmente una terapia se considera coste-efectiva si su relación entre el coste incremental y los beneficios clínicos incrementales (relación coste-efectividad/coste-eficacia incremental-RCEI) es inferior al umbral de aceptabilidad definido⁴. En caso de no disponer de umbrales de aceptabilidad explícitos, una terapia puede considerarse coste-efectiva si su RCEI se encuentra en el rango de otras terapias para las que los gestores sanitarios han demostrado disponibilidad a pagar⁴.

La Organización Mundial de la Salud propone establecer tres categorías: estrategias altamente coste-efectivas aquellas con RCEI inferiores a la renta per cápita; estrategias coste-efectivas las que presenten valores de RCEI superiores a la renta per cápita, pero inferiores a tres veces la renta per cápita; y estrategias no coste-efectivas aquellas con RCEI por encima de tres veces la renta per cápita¹¹.

En España ante la ausencia de directrices oficiales concretas para el desarrollo de evaluaciones económicas, así como de un umbral de eficiencia o disponibilidad a pagar explícito, nos encontramos con un vacío sobre los criterios objetivos de financiación por el sistema público de los nuevos medicamentos.

El objetivo del presente análisis es proporcionar estimadores de la eficiencia de esquemas con fármacos oncológicos de alto impacto empleados en España, como punto de partida para una reflexión del Sistema Nacional de Salud y los agentes decisores involucrados, en relación al tratamiento del cáncer.

Métodos

El presente análisis para estimación de la relación coste-eficacia de terapias oncológicas empleadas en España, se realizó con el programa Microsoft Excel 2010.

Se seleccionaron las terapias oncológicas de alto impacto, por su elevado coste o su elevada prevalencia, empleadas en España para tratamiento de tumores sólidos en fases avanzadas (tabla 1). No se incluyeron terapias utilizadas para tratamientos de neoplasias hematológicas, ni otro tipo de fármacos de soporte asociados al

Tabla 1. Esquemas oncológicos identificados, comparadores, tumores y perfil de pacientes analizado en los ensayos clínicos

Localización tumor	Esquema	Comparador
1ª LÍNEA		
CABEZA Y CUELLO Carcinoma metastásico de células escamosas de cabeza y cuello	Cetuximab+platino+fluorouracilo ⁶⁷ Dosis inicial de 400 mg/m ² de cetuximab i.v., seguida de dosis semanales de 250 mg/m ² hasta progresión Máximo de 6 ciclos cada 3 semanas de cuatro dosis de 1.000 mg/m ² al día de fluorouracilo i.v. en combinación con platino (100 mg /m ² de cisplatino i.v. o carboplatino i.v. para un ABC=5) el día 1	Platino+fluorouracilo Máximo de 6 ciclos cada 3 semanas de cuatro dosis de 1.000 mg/m ² al día de fluorouracilo i.v. en combinación con platino (100 mg /m ² de cisplatino i.v. o carboplatino i.v. para un ABC=5)
CÉLULAS RENALES Carcinoma de células renales metastásico	Bevacizumab+IFN alfa-2a ^{35,36} 10 mg/kg de bevacizumab i.v. cada 2 semanas hasta progresión y 9MUI de IFN, 3 veces/semana hasta máximo de 52 semanas	Placebo+IFN alfa-2a 9MUI de IFN s.c., 3 veces/semana hasta máximo de 52 semanas
	Pazopanib ⁵² 800 mg diarios orales de pazopanib hasta progresión	Placebo
	Sunitinib ⁵⁰ Ciclos de 50 mg diarios orales en 4 semanas con 2 semanas de descanso de sunitinib	IFN alfa-2a 3 dosis semanales con 3MUI/dosis en la 1ª semana, 6MUI/dosis en la 2ª semana y 9MUI/dosis en el resto de IFN alfa-2ª s.c.
	Temsirolimus ⁴² 25 mg semanales de temsirolimus i.v. hasta progresión	IFN alfa-2a 3 dosis semanales con 3MUI/dosis en la 1ª semana, 9MUI/dosis en la 2ª semana y 18MUI/dosis en el resto de IFN alfa-2ª s.c.
COLORRECTAL Carcinoma colorrectal metastásico	Bevacizumab+irinotecan+ fluorouracil+leucovorin ⁴³ 5 mg/kg de bevacizumab i.v. cada 2 semanas hasta progresión Ciclos i.v. cada 6 semanas de 125 mg/m ² de irinotecan, 500 mg/m ² de fluorouracil y 20 mg/m ² de leucovorin, semanales hasta progresión	Placebo+irinotecan+fluorouracil+leucovorin Ciclos cada 6 semanas de 125 mg/m ² de irinotecan, 500 mg/m ² de fluorouracil y 20 mg/m ² de leucovorin, semanales hasta progresión
	Bevacizumab+FOLFOX-4 ⁴⁰ 7,5 mg/kg de bevacizumab i.v. cada 2 semanas en combinación con FOLFOX-4 hasta progresión	FOLFOX-4 Ciclos cada 2 semanas de 85 mg/m ² de oxaliplatino i.v., 200 mg/m ² de leucovorin i.v. y 400 mg/m ² de fluorouracil i.v. en bolus seguido de 600 mg/m ² de fluorouracil en infusión continua en días 1 y 2 de cada ciclo, hasta progresión
	Cetuximab+FOLFIRI ⁵⁴ Dosis inicial de 400 mg/m ² de cetuximab i.v., seguida de dosis semanales de 250 mg/m ² hasta progresión Ciclos cada 2 semanas de 180 mg/m ² de irinotecan i.v., 200 mg/m ² de leucovorin i.v. y 400 mg/m ² de fluorouracil i.v. en bolus seguido de 2.400 mg/m ² de fluorouracil en infusión continua durante 2 días, hasta progresión	FOLFIRI Ciclos cada 2 semanas de 180 mg/m ² de irinotecan i.v., 200 mg/m ² de leucovorin i.v. y 400 mg/m ² de fluorouracil i.v. en bolus seguido de 2.400 mg/m ² de fluorouracil en infusión continua durante 2 días, hasta progresión
ADENOCARCINOMA GÁSTRICO	Trastuzumab+quimioterapia ²⁸ 8 mg/kg en inducción, y 6 mg/kg cada 3 semanas hasta progresión	Quimioterapia

Tabla 1. Esquemas oncológicos identificados, comparadores, tumores y perfil de pacientes analizado en los ensayos clínicos (continuación)

Localización tumor	Esquema	Comparador
HÍGADO Carcinoma hepatocelular avanzado	Sorafenib ⁵⁷ 400 mg diarios orales de sorafenib hasta progresión	Placebo
MAMA	Bevacizumab+paclitaxel ⁵⁸ 10 mg/kg de bevacizumab i.v. cada 2 semanas hasta progresión 90 mg/m ² de paclitaxel en días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días hasta progresión	Paclitaxel 90 mg/m ² de paclitaxel en días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días hasta progresión
	Bevacizumab+capecitabina ⁵⁹ 15 mg/kg de bevacizumab i.v. cada 3 semanas hasta progresión 1.000 mg/m ² de capecitabina oral, dos veces diaria durante 14 días de cada ciclo de 3 semanas	Placebo+capecitabina
	Lapatinib+letrozol ⁴⁴ 1.500 mg diarios de lapatinib oral hasta progresión 2,5 mg diarios de letrozol oral hasta progresión	Placebo+letrozol 2,5 mg diarios de letrozol oral hasta progresión
	Trastuzumab+paclitaxel ⁶⁰ 4 mg/kg de trastuzumab i.v. en inducción y 2 mg/kg semanales hasta progresión 175 mg/m ² de paclitaxel i.v. cada 3 semanas durante 6 ciclos	Paclitaxel 175 mg/m ² de paclitaxel i.v. cada 3 semanas durante 6 ciclos
	Trastuzumab+anastrozol ⁴⁶ 4 mg/kg de trastuzumab i.v. en inducción y 2 mg/kg semanales hasta progresión 1 mg diario de anastrozol oral	Anastrozol 1 mg diario de anastrozol oral
	Doxorubicina liposomal+ciclofosfamida ³¹ 75 mg/m ² de doxorubicina liposomal i.v. cada 3 semanas hasta progresión o máximo de 8 ciclos 600 mg/m ² de ciclofosfamida cada 3 semanas hasta progresión o máximo de 8 ciclos	Epirubicina+ciclofosfamida 75 mg/m ² de epirubicina i.v. cada 3 semanas hasta progresión o máximo de 8 ciclos 600 mg/m ² de ciclofosfamida cada 3 semanas hasta progresión o máximo de 8 ciclos
PÁNCREAS	Erlotinib+gemcitabina ⁶¹ 150 mg diarios orales de erlotinib 1.000 mg/m ² de gemcitabina i.v. en días 1, 8, 15, 22,29, 36 y 43 con una semana de descanso y en días 1, 8 y 15 de los restantes ciclos de 4 semanas	Placebo+gemcitabina 1.000 mg/m ² de gemcitabina i.v. en días 1, 8, 15, 22,29, 36 y 43 con una semana de descanso y en días 1, 8 y 15 de los restantes ciclos de 4 semanas
PULMÓN Cáncer de pulmón de células no microcíticas	Bevacizumab+paclitaxel+carboplatino ⁶⁴ 15 mg/kg de bevacizumab i.v. cada 3 semanas hasta progresión 200 mg/m ² de paclitaxel y carboplatino para un ABC=6, cada 3 semanas hasta máximo de 6 ciclos	Paclitaxel+carboplatino 200 mg/m ² de paclitaxel y carboplatino para un ABC=6 cada 3 semanas hasta máximo de 6 ciclos
	Pemetrexed+cisplatino ⁶⁶ 500 mg/m ² de pemetrexed y 75 mg/m ² de cisplatino y cada 3 semanas hasta máximo de 6 ciclos	Cisplatino+gemcitabina 75 mg/m ² de cisplatino cada 3 semanas y 1.250 mg/m ² de gemcitabina en días 1 y 8 cada 3 semanas, hasta máximo de 6 ciclos

Tabla 1. Esquemas oncológicos identificados, comparadores, tumores y perfil de pacientes analizado en los ensayos clínicos (continuación)

Localización tumor	Esquema	Comparador
2ª LÍNEA		
CÉLULAS RENALES	Everolimus+BSC ⁴⁹ 10 mg diarios orales de everolimus	Placebo+BSC
	Pazopanib ⁵² 800 mg diarios orales de pazopanib hasta progresión	Placebo
	Sorafenib ³⁷ 400 mg dos veces al día orales de sorafenib, administrados en ciclos de 6 semanas para las 24 primeras semanas y en ciclos de 8 semanas para el resto, hasta progresión	Placebo
COLORRECTAL	Bevacizumab+FOLFOX-4 ⁵¹ 10 mg/kg de bevacizumab i.v. cada 2 semanas en combinación con FOLFOX-4 hasta progresión	FOLFOX-4 Ciclos cada 2 semanas de 85 mg/m ² de oxaliplatino i.v., 200 mg/m ² de leucovorin i.v. y 400 mg/m ² de fluorouracil i.v. en bolus seguido de 600 mg/m ² de fluorouracil en infusión continua en días 1 y 2 de cada ciclo, hasta progresión
	Cetuximab+irinotecan ³⁴ Dosis inicial de 400 mg/m ² de cetuximab i.v., seguida de dosis semanales de 200 mg/m ² hasta progresión 180 mg/m ² de irinotecan cada 2 semanas hasta progresión	Cetuximab Dosis inicial de 400 mg/m ² de cetuximab i.v., seguida de dosis semanales de 200 mg/m ² hasta progresión
	Cetuximab+BSC ⁴⁵ Dosis inicial de 400 mg/m ² de cetuximab i.v., seguida de dosis semanales de 200 mg/m ² hasta progresión	BSC
	Panitumumab+BSC ⁵³ 6 mg/kg de panitumumab i.v. cada 2 semanas hasta progresión	BSC
	Panitumumab+FOLFIRI ⁵⁵ 6 mg/kg de panitumumab i.v. cada 2 semanas hasta progresión. Ciclos cada 2 semanas de 180 mg/m ² de irinotecan i.v., 400 mg/m ² de leucovorin i.v. y 400 mg/m ² de fluorouracil i.v. en bolus seguido de 2.400 mg/m ² de fluorouracil en infusión continua durante 2 días, hasta progresión	FOLFIRI Ciclos cada 2 semanas de 180 mg/m ² de irinotecan i.v., 400 mg/m ² de leucovorin i.v. y 400 mg/m ² de fluorouracil i.v. en bolus seguido de 2.400 mg/m ² de fluorouracil en infusión continua durante 2 días, hasta progresión
GASTROINTESTINAL	Sunitinib ⁵⁶ 50 mg diarios orales de sunitinib durante 4 semanas, con 2 semanas de descanso	Placebo
MAMA	Lapatinib+capecitabina ^{30,39} 1.250 mg diarios de lapatinib hasta progresión 2.000 mg/m ² de capecitabina en 2 días de cada ciclo de 3 semanas hasta progresión	Capecitabina 2.500 mg/m ² de capecitabina en 2 días de cada ciclo de 3 semanas hasta progresión
	Doxorubicina liposomal pegilada (DLP) ⁴⁷ 50 mg/m ² de Doxorubicina liposomal pegilada i.v. cada 4 semanas	Vinorelbina o mitomicina C+vinblastina 30 mg/m ² de vinorelbina i.v. semanal ó 10 mg/m ² diarios de mitomicina C i.v. cada 4 semanas con 5 mg/m ² de vinblastina i.v. en días 1 y 14 de los 2 primeros ciclos de 4 semanas y en días 1 y 21 de cada ciclo de 4 semanas posterior

Tabla 1. Esquemas oncológicos identificados, comparadores, tumores y perfil de pacientes analizado en los ensayos clínicos (continuación)

Localización tumor	Esquema	Comparador
OVARIO	Trabectedina+DLP ⁴⁸ 1,1 mg/m ² de trabectedina i.v. y 30 mg/m ² de DLP i.v., cada 3 semanas hasta progresión	DLP 50 mg/m ² de DLP i.v. cada 3 semanas hasta progresión
	Bevacizumab+gemcitabina+carboplatino ²⁷ 15 mg/kg de bevacizumab i.v. cada 3 semanas 1.000 mg/m ² de gemcitabina i.v. en días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas y un máximo de 10 ciclos de carboplatino i.v. para un ABC=4 en ciclos de 3 semanas	Gemcitabina+carboplatino 1.000 mg/m ² de gemcitabina i.v. en días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas y un máximo de 10 ciclos de carboplatino i.v. para un ABC=4 en ciclos de 3 semanas
PRÓSTATA	Cabazitaxel ⁶² 25 mg/m ² de cabazitaxel i.v. cada 3 semanas hasta máximo de 10 ciclos	Mitoxantrona 12 mg/m ² de mitoxantrona i.v. cada 3 semanas hasta máximo de 10 ciclos
	Abiraterona ^{38,63} 1g diario oral de abiraterona hasta progresión	Placebo
PULMÓN	Erlotinib ⁶⁵ 150 mg diarios orales de erlotinib	Placebo
	Erlotinib ³³ 150 mg diarios orales de erlotinib	Quimioterapia (docetaxel o pemetrexed) 500 mg/m ² de pemetrexed i.v. cada 3 semanas o 75 mg/m ² de docetaxel i.v. cada 3 semanas
	Pemetrexed ⁴¹ 500 mg/m ² de pemetrexed i.v. cada 3 semanas hasta progresión	Docetaxel 75 mg/m ² de docetaxel i.v. cada 3 semanas
	Pemetrexed+BSC ³² 500 mg/m ² de pemetrexed i.v. cada 3 semanas hasta progresión	Placebo+BSC
VEJIGA	Vinflunina ²⁹ 320 mg/m ² de vinflunina i.v. cada 3 semanas hasta progresión	Placebo
MELANOMA	Ipilimumab ⁶⁸ 3 mg/kg de ipilimumab i.v. cada 3 semanas con máximo de 4 ciclos	Placebo+vacuna péptido gp100

ABC: Área bajo la curva; BSC: Best supportive care; IFN: Interferón

tratamiento oncológico como factores estimulantes de colonias, estimulantes de eritropoyesis y fármacos relacionados con prevención de eventos derivados de la enfermedad metastásica.

Para cada terapia o esquema oncológico identificado se localizaron las publicaciones existentes hasta septiembre 2012, de los resultados de los ensayos clínicos en fase III, considerados pivotaes y que avalan, por tanto, la indicación autorizada de cada una de las terapias evaluadas.

Para cada uno de los esquemas terapéuticos evaluados, se calculó la RCEI respecto al comparador del ensayo clínico pivotal de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{RCEI} = \frac{\text{Coste esquema evaluado} - \text{Coste comparador}}{\text{Eficacia esquema evaluado} - \text{Eficacia comparador}}$$

La eficacia se expresó en meses de supervivencia global (SG) y/o en meses de supervivencia libre de progresión (SLP) en función de la información disponible en las publicaciones seleccionadas.

En aquellos casos con ausencia de datos de SLP, se acordó considerar como variable de eficacia el tiempo transcurrido hasta la progresión (TTP), si este dato se incluía en la publicación¹².

Como coste de las terapias analizadas, se consideró únicamente el coste farmacológico de los esquemas oncológicos, sin considerar otros posibles costes asociados, como el coste de administración, el coste de premedicación o medicación concomitante o el coste de manejo de acontecimientos adversos experimentados con las terapias evaluadas.

El coste farmacológico se calculó en función del PVL de los medicamentos considerados, resultante de la aplicación de los márgenes comerciales establecidos¹³ sobre el PVP-IVA del Catálogo del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos¹⁴, y con la correspondiente deducción (4%, 7,5% ó 15%) sobre el PVL establecida por el RD 8/2010¹⁵ y proporcionada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad con fecha Octubre-2012¹⁶. Para aquellos medicamentos en los que existían formulaciones genéricas, se escogió la de precio menor. En la tabla 2 se especifican los PVL considerados.

El coste farmacológico total para cada esquema oncológico y cada comparador se estimó en base a las unidades estrictas de cada medicamento requeridas en cada administración, es decir, asumiendo un aprovechamiento máximo de los viales, y considerando la posología y el número promedio de ciclos o administraciones especificado en cada ensayo para cada una de las ramas. En aquellos casos en los que no se especificaba explícitamente la duración mediana de tratamiento, y en los que se mencionaba que la terapia se mantendría hasta progresión de la enfermedad se asumió como duración de tratamiento el valor de SLP.

En el análisis se asumieron meses de 30,4 días¹⁷.

Para los esquemas oncológicos que se administran en función de las características antropométricas de los pacientes, se consideraron valores 70,15 kg de peso y 1,78 m² de superficie corporal en población general¹⁸. Para los casos concretos de tumores que afectan a población femenina (cáncer de mama y cáncer de ovario) se emplearon valores de 64,3 kg de peso y 1,68 m² de superficie corporal; y para el caso de tumores que afectan exclusivamente a población masculina (cáncer de próstata) se asumieron valores de 76,4 kg de peso y 1,89 m² de superficie corporal¹⁸. La administración de carboplatino, para obtener el área bajo la curva (ABC) deseada, viene determinada por la tasa de filtración glomerular (TFG). En el presente trabajo se utilizó la fórmula de Calvert para estimar los miligramos de carboplatino necesarios en cada administración¹⁹.

El análisis realizado no se restringe a un horizonte temporal común, sino que considera la duración total de cada tratamiento. Dada la limitada supervivencia de los pacientes afectados por los tumores evaluados, ninguno de los esquemas oncológicos superó el año de tratamiento y no fue oportuna la aplicación correctora de la tasa de descuento.

Todos los costes incluidos en el análisis se expresaron en euros (€) del año 2012.

Resultados

Inicialmente se identificaron 47 esquemas oncológicos para trece tipos diferentes de tumores sólidos en fase avanzada o metastásica.

Tras una primera fase de revisión de los resultados de los estudios seleccionados, se eliminaron los siguientes cuatro esquemas por no detallar en la publicación correspondiente los datos necesarios para el cálculo de alguno de los RCEIs (ausencia de datos de mediana de SG, SLP y/o TTP, o ausencia de datos sobre el consumo farmacológico o la duración del tratamiento imprescindibles para el cálculo del coste de las alternativas evaluadas): imatinib vs placebo como tratamiento en 1ª línea de GIST²⁰, paclitaxel-albúmina vs paclitaxel en cáncer de mama²¹, doxorubicina liposomal pegilada (DLP) vs topotecan en cáncer de ovario²² y gefitinib vs asociación de paclitaxel y carboplatino en cáncer de pulmón de células no microcíticas²³.

Por ausencia de PVL oficial en España o de PVL autorizado para la indicación evaluada en el estudio identificado (a fecha septiembre 2012), se eliminaron otros tres esquemas: eribulina vs quimioterapia para tratamiento en líneas avanzadas del cáncer de mama²⁴, vemurafenib vs dacarbazina²⁵ en melanoma y panitumumab combinado con FOLFOX vs FOLFOX como terapia de 1ª línea en cáncer colorrectal metastásico²⁶.

En la tabla 1 se detallan los cuarenta esquemas finalmente seleccionados para el análisis²⁷⁻⁶⁸.

Tabla 2. Precio de los medicamentos incluidos en el análisis (€, 2012)

Principio activo	Medicamento	PVP IVA por presentación	PVL por presentación	PVL con deducción
Abiraterona	Zytiga®, 250 mg, 120 compr	3.594,15 €	3.400,00 €	3.145,00 €*
Anastrozol	Arimidex®, 1 mg 28 compr	60,09 €	38,49 €	38,49 €
Bevacizumab	Avastin®, 25 mg/mL, 1 vial 4 mL	408,32 €	341,71 €	316,08 €*
	Avastin®, 25 mg/mL, 1 vial 16 mL	1.381,95 €	1.272,89 €	1.177,42 €*
Cabazitaxel	Jevtana®, 40 mg/mL, 1 vial 1,5 mL	4.322,15 €	4.100,00 €	3.792,50 €*
Capecitabina	Xeloda®, 150 mg, 60 compr	80,94 €	51,85 €	47,96 €*
	Xeloda®, 500 mg, 120 compr	410,75 €	344,04 €	318,24 €*
Carboplatino	Carboplatino Teva EFG, 50 mg, 1 vial 5 mL	11,93 €	7,64 €	7,64 €
	Carboplatino Teva EFG, 150 mg, 1 vial 15 mL	35,78 €	22,92 €	22,92 €
	Carboplatino Teva EFG, 450 mg, 1 vial 45 mL	107,34 €	68,78 €	68,76 €
	Carboplatino Teva EFG, 600 mg, 1 vial 60 mL	143,12 €	91,71 €	91,71 €
Cetuximab	Erbix® 5 mg/mL, 1 vial 20 mL	247,74 €	192,30 €	177,88 €*
Ciclofosfamida	Genoxal®, 1g, 1 vial polvo sol.	12,08 €	7,74 €	7,16 €*
	Genoxal®, 200 mg 1 vial Genoxal®, 50 mg 20 grageas	6,70 €	4,29 €	3,97 €*
Cisplatino	Cisplatino Actavis EFG, 10 mg, 1 vial 10 mL	3,48 €	2,23 €	2,23 €
	Cisplatino Actavis EFG, 50 mg, 1 vial 50 mL	17,44 €	11,17 €	11,17 €
	Cisplatino Actavis EFG, 25 mg, 1 vial 50 mL	8,71 €	5,58 €	5,58 €
	Cisplatino Pharmacia EFG, 100 mg, 1 vial 100 mL	34,87 €	22,34 €	22,34 €
Doxorubicina liposomal	Myocet®, 50 mg 2 viales	1.053,61 €	957,18 €	813,60 €*
Doxorubicina liposomal pegilada	Caelyx®, 20 mg 1 vial 10 mL	437,60 €	369,86 €	314,38 € ^Y
Docetaxel	Docetaxel Ebewe, 10 mg/mL, 1 vial 16 mL	418,78 €	351,76 €	351,76 €
	Docetaxel Actavis, 20 mg/mL, 1 vial 7 mL	373,05 €	307,79 €	307,79 €
	Docetaxel Teva EFG, 40 mg/mL, 1 vial 2 mL	230,66 €	175,88 €	175,88 €
Epirubicina	Epirubicina Accord EFG, 10 mg 1 vial 5 mL	7,04 €	4,51 €	4,51 €
	Epirubicina Accord EFG, 20 mg 1 vial 10 mL	14,11 €	9,04 €	9,04 €
	Epirubicina Accord EFG, 50 mg 1 vial 25 mL	35,26 €	22,59 €	22,59 €
	Epirubicina Accord EFG, 200 mg 1 vial 100 mL	141,09 €	90,38 €	90,38 €
Erlotinib	Tarceva®, 25 mg, 30 compr	546,28 €	474,36 €	438,78 €*
	Tarceva®, 100 mg, 30 compr	1.784,61 €	1.660,06 €	1.535,56 €*
	Tarceva®, 150 mg, 30 compr	2.185,34 €	2.045,38 €	1.891,98 €*
Everolimus	Afinitor®, 5 mg, 30 compr	2.693,04 €	2.533,55 €	2.432,21 € [†]
	Afinitor®, 10 mg, 30 compr	3.491,16 €	3.300,97 €	3.168,94 € [†]
Fluorouracilo	Fluorouracilo Accord EFG, 50 mg/mL, 1 vial 5 mL	2,19 €	1,40 €	1,40 €
	Fluorouracilo Accord EFG, 50 mg/mL, 1 vial 100 mL	17,31 €	11,09 €	11,09 €
Gefitinib	Iressa®, 250 mg, 30 compr	2.185,34 €	2.045,38 €	1.891,98 €*
Gemcitabina	Gemcitabina Accord EFG, 200 mg, 1 vial	13,64 €	8,74 €	8,74 €
	Gemcitabina Accord EFG, 1g, 1 vial	68,22 €	43,70 €	43,70 €
	Gemcitabina Medac, 1,5g, 1 vial	102,33 €	65,55 €	65,55 €
	Gemcitabina Actavis EFG, 2 g, 1 vial	136,44 €	87,40 €	87,40 €
Interferón alfa-2a	Roferon®, 3MUI, 6 jeringas, 0,5 mL	135,77 €	86,97 €	73,92 € ^Y
	Roferon®, 4,5MUI, 6 jeringas, 0,5 mL	178,42 €	125,65 €	106,80 € ^Y
	Roferon®, 6MUI, 6 jeringas, 0,5 mL	219,75 €	165,39 €	140,58 € ^Y
	Roferon®, 9MUI, 6 jeringas, 0,5 mL	305,19 €	242,54 €	206,16 € ^Y

Tabla 2. Precio de los medicamentos incluidos en el análisis (€, 2012) (continuación)

Principio activo	Medicamento	PVP IVA por presentación	PVL por presentación	PVL con deducción
Ipilimumab	Yervoy®, 5 mg/mL 40 mL	17.738,15 €	17.000,00 €	15.725,00 €*
	Yervoy®, 5 mg/mL 10 mL	4.478,15 €	4.478,15 €	3.931,25 €*
Irinotecán	Irinotecan GP-Pharm EFG, 40 mg, 1 vial 2 mL	13,46 €	8,62 €	8,62 €
	Irinotecan GP-Pharm EFG, 100 mg, 1 vial 5 mL	33,64 €	21,55 €	21,55 €
	Irinotecan GP-Pharm EFG, 300 mg, 1 vial 15 mL	100,92 €	64,65 €	64,65 €
	Irinotecan GP-Pharm EFG, 500 mg, 1 vial 25 mL	159,81 €	107,75 €	107,75 €
Lapatinib	Tyverb®, 250 mg, 140 compr	2.167,89 €	2.028,60 €	1.876,46 €*
Letrozol	Femara®, 2,5 mg, 30 compr	92,10 €	59,00 €	59,00 €
Leucovorina (folinato cálcico)	Folinato cálcico Teva EFG, 50 mg, 1 ampolla 5 mL	5,29 €	3,39 €	3,39 €
	Folinato cálcico Teva EFG, 50 mg, 5 ampollas 5 mL	26,44 €	16,94 €	16,94 €
	Folinato cálcico Teva EFG, 300 mg, 1 ampolla 30 mL	31,74 €	20,33 €	20,33 €
Mitomicina C	Mitomycin C (2 mg, 10 viales)	37,56 €	24,06 €	20,45 €
	Mitomycin C (10 mg, 1 vial)	20,93 €	13,41 €	11,40 €
Mitoxantrona	Mitoxantrona Ferrer Farm EFG, 2 mg/mL, 1 vial 10 mL	122,08 €	78,20 €	78,20 €
Oxaliplatino	Oxaliplatino GP-Pharm EFG, 5 mg/mL, 1 vial 10 mL	99,27 €	63,59 €	63,59 €
	Oxaliplatino GP-Pharm EFG, 5 mg/mL, 1 vial 20 mL	180,00 €	127,17 €	127,17 €
	Oxaliplatino Ratiopharm EFG, 5 mg/mL, 1 vial 30 mL	246,14 €	190,76 €	190,76 €
	Oxaliplatino Accord EFG, 5 mg/mL, 1 vial 40 mL	317,46 €	254,34 €	254,34 €
Paclitaxel	Paclitaxel Stada EFG, 6 mg/mL, 1 vial 5 mL	61,30 €	39,27 €	39,27 €
	Paclitaxel Stada EFG, 6 mg/mL, 1 vial 16,7 mL	159,21 €	107,18 €	107,18 €
	Paclitaxel Teva EFG, 6 mg/mL, 1 vial 25 mL	251,94 €	196,34 €	196,34 €
	Paclitaxel Stada EFG, 6 mg/mL, 1 vial 50 mL	461,32 €	392,67 €	392,67 €
Panitumumab	Vectibix®, 20 mg/mL, 1 vial 5 mL	469,08 €	400,13 €	370,12 €*
	Vectibix®, 20 mg/mL, 1 vial 10 mL	890,15 €	800,00 €	740,00 €*
	Vectibix®, 20 mg/mL, 1 vial 20 mL	1.722,15 €	1.600,00 €	1.480,00 €*
Pazopanib	Votrient®, 200 mg, 30 compr	873,49 €	783,98 €	725,19 €*
	Votrient®, 400 mg, 60 compr	2.947,89 €	2.778,60 €	2.570,20 €*
Pemetrexed	Alimta®, 100 mg, 1 vial	302,55 €	240,00 €	222,00 €*
	Alimta®, 500 mg, 1 vial	1.306,15 €	1.200,00 €	1.110,00 €*
Sorafenib	Nexavar®, 200 mg, 112 compr	3.603,63 €	3.409,12 €	3.272,76 €†
Sunitinib	Sutent®, 12,5 mg, 30 cápsulas	1.382,08 €	1.273,01 €	1.177,54 €*
	Sutent®, 25 mg, 30 cápsulas	2.700,19 €	2.540,43 €	2.349,89 €*
	Sutent®, 50 mg, 30 cápsulas	5.312,42 €	5.052,19 €	4.673,27 €*
Temsirolimus	Torisel®, 25 mg/mL, 1 vial 1 mL	968,15 €	875,00 €	840,00 €†
Trabectedina	Yondelis®, 0,25 mg, 1 vial	609,35 €	530,00 €	508,80 €†
	Yondelis®, 1 mg, 1 vial	2.131,91 €	1.994,00 €	1.914,24 €†
Trastuzumab	Herceptin®, 150 mg, 1 vial	678,53 €	596,52 €	551,78 €*
Vinblastina	Vinblastina EFG, 10 mg 1 vial	12,49 €	8,00 €	6,80 €‡
Vinflunina	Javlor®, 25 mg/mL 1 vial 10 mL (tapón butilo)	942,15 €	850,00 €	786,25 €*
	Javlor®, 25 mg/mL 1 vial 2 mL (tapón butilo)	224,55 €	170,00 €	157,25 €*
	Javlor®, 25 mg/mL 1 vial 2 mL (tapón clorbutilo)	224,55 €	170,00 €	157,25 €*
Vinorelbina	Vinorelbina IPS, 10 mg/mL 1 vial 1 mL	4,26 €	2,73 €	2,73 €
	Vinorelbina IPS, 10 mg/mL 1 vial 1 mL	21,34 €	13,67 €	13,67 €

*Deducción del 7,5%; ‡ Deducción del 15%; † Deducción del 4% (medicamento huérfano)

De ellos, 19 (47,5%) eran terapias de 1ª línea de tratamiento, las otras 21 eran terapias indicadas a partir de 2ª línea de tratamiento.

Un 27,5% (n=11) de los regímenes evaluados no incluían información sobre mediana de SG o mediana de SLP. En tres^{53,56,59} de los seis casos sin dato de mediana de SG, si se incluía el valor de hazard ratio para ese parámetro. En cuatro^{31,34,57,60} de los cinco esquemas sin datos de SLP, la publicación incluía dato de TTP, que se asumieron como equiparables a SLP para el cálculo de la RCEI en €/mes de SLP adicional. La terapia restante sin dato de SLP, incluía únicamente el valor de hazard ratio para la SLP.

La tabla 3 recoge los meses de SG y SLP o TTP de cada esquema oncológico considerado y su correspondiente comparador en el ensayo clínico, con el valor hazard ratio estimado en cada caso. La SG osciló entre 5,3 y 33,3 meses para las 34 terapias que incluían esa información en la publicación del ensayo clínico, con valores de hazard ratio respecto a los correspondientes comparadores de entre 0,49 y 1,15 para los 37 esquemas con ese dato. La SLP osciló entre 1,5 y 12,4 meses para las 39 terapias en las que se reportó este dato (incluyendo los cuatro esquemas con TTP en lugar de SLP), con valores de hazard ratio respecto al comparador de 0,33 a 1,52.

En la tabla 4, se muestran las diferencias incrementales en SG, SLP y costes, así como el resultado de la RCEI expresada como coste por mes de SG adicional y/o coste por mes de SLP adicional obtenido con los esquemas oncológicos evaluados respecto a los comparadores de los ensayos clínicos fase III identificados para la correspondiente indicación, en función de la información recogida en las publicaciones de dichos estudios.

Al calcular la diferencia incremental de supervivencia entre los esquemas oncológicos y sus comparadores se obtuvieron valores que oscilaron desde -1,9 meses (bevacizumab+gemcitabina+carboplatino vs gemcitabina+carboplatino en 2ª línea de tratamiento del cáncer de ovario)²⁷ a 4,7 meses (bevacizumab+IFL vs IFL en 1ª línea de cáncer colorrectal metastásico)⁴³ para la SG y desde -0,8 meses (sorafenib como terapia de 1ª línea del carcinoma hepatocelular)⁵⁷ a 8,3 meses para SLP (pazopanib para tratamiento en 1ª línea del carcinoma de células renales)⁵². Los valores negativos obtenidos, indican que el comparador aportaba mayor SG o SLP que el esquema oncológico evaluado.

La ausencia de valores de la RCEI en algunos casos se debe a ausencia de información de SG o SLP en las publicaciones seleccionadas (datos no disponibles) o a imposibilidad metodológica, es decir, la diferencia incremental entre el esquema oncológico y el comparador del ensayo clínico era nula (igual a cero) o menor que cero, lo que impidió aplicar la fórmula de cálculo establecida.

Esto sucedió en nueve de las 40 terapias (22,5%) para el cálculo de la RCEI en meses de SG y en cinco (12,5%) para el cálculo de la RCEI en meses de SLP.

Los valores de RCEI oscilaron entre 2.142,57 €-60.996,37 € por cada mes de SG adicional y entre 2.102,541 €-661.845,27 € por cada mes de SLP adicional.

Entre las diecinueve terapias de 1ª línea de tratamiento los RCEI por cada mes de SG adicional variaron de 2.699 € a 33.212 €, correspondientes a trastuzumab+anastrozol vs anastrozol⁴⁶ y a bevacizumab+paclitaxel vs paclitaxel⁵⁸, ambas en cáncer de mama, respectivamente.

Para las veintiuna terapias de 2ª línea la variación del RCEI por mes de SG adicional fue entre 2.142 € (DLP vs vinorelbina o mitomicinaC+vinblastina)⁴⁷ y 60.996 € (lapatinib+capecitabina vs capecitabina)³⁰, ambos esquemas para tratamiento del cáncer de mama.

Las RCEI por mes de SLP adicional se incluyeron en el rango de 2.471 € (pazopanib vs placebo en carcinoma de células renales)⁵² y 29.899 € (erlotinib+gemcitabina vs gemcitabina en cáncer de páncreas)⁶¹ para las terapias de 1ª línea, y en el rango de 2.102 € (sunitinib vs placebo en GIST)⁵⁶ y 661.845 € (ipilimumab vs vacuna péptido gp100 en melanoma)⁶⁸ para las de 2ª línea.

Discusión

A pesar de los progresos conseguidos en las tasas de supervivencia del cáncer, existen áreas de mejora en relación al manejo de pacientes oncológicos que abarcan prevención y diagnóstico además del tratamiento terapéutico, a las que tanto investigadores, clínicos como gestores pueden contribuir con las decisiones adoptadas.

Diversos autores han evidenciado la necesidad de desarrollar evaluaciones económicas adicionales a las actualmente disponibles, sobre intervenciones dirigidas a enfermedades oncológicas, incluyendo el análisis tanto de nuevos fármacos⁹ como de las tecnologías emergentes en el área de genómica que están desarrollándose en esta área⁶⁹.

El presente análisis no pretende establecer con precisión la eficiencia de las terapias oncológicas en España, sino más bien proporcionar estimadores del coste por cada mes de supervivencia (SG o SLP) adicional conseguido con ellas, que puedan servir tanto de aliciente para análisis más pormenorizados y exhaustivos, como de punto de partida de una reflexión ineludible sobre la disponibilidad a pagar implícita que implica la administración de estos esquemas.

En oncología, la SG es el parámetro asociado a mayor relevancia clínica dado que es el objetivo final y supone una medida exenta de sesgo de evaluación. Sin embargo, la interpretación de la SG en terapias enfocadas como 1ª línea de tratamiento puede verse alterada por diversos factores, como la disponibilidad de tratamientos posteriores, y la existencia de cambios de terapias⁷⁰. La SLP puede remplazar a la SG en determinadas situaciones, como es el caso de tumores metastásicos, en la valoración de los beneficios clínicos⁷⁰.

Tabla 3. Resultados de supervivencia (SG y SLP) de los esquemas oncológicos y los comparadores

TUMOR	Esquema terapéutico	Comparador	SG (meses)		SLP/TPP (meses)			
			Esquema	Comparador	HR	Esquema	Comparador	HR
1ª LÍNEA								
CABEZA Y CUELLO	Cetuximab+platino+fluorouracilo ⁶⁷ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 18 semanas de cetuximab, 15 semanas de cisplatino (67%) o 18 semanas de carboplatino (33%) y 17 semanas de fluorouracilo	Platino+fluorouracilo <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 12 semanas de cisplatino (61%) o 13 semanas de carboplatino (39%) y 13 semanas de fluorouracilo	10,1	7,4	0,80	5,6	3,3	0,54
	CÉLULAS RENALES	Bevacizumab+IFN alfa-2a ^{35,36} <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 42 semanas de bevacizumab y 34 semanas de IFN	Placebo+IFN alfa-2a <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 27 semanas de IFN	23,3 ³⁵	21,3 ³⁵	0,91 ³⁵	10,2 ³⁶	5,4 ³⁶
	Pazopanib ⁵² <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 7,4 meses*	Placebo	ND	ND		11,1	2,8	0,40
	Sunitinib ⁵⁰ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 11 meses	IFN alfa-2a <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 4 meses	26,4	21,8	0,82	11,0	5,0	0,54
	Temsirolimus ⁴² <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 17 semanas	IFN alfa-2a <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 8 semanas	10,9	7,3	0,73	3,8	1,9	ND
COLO-RECTAL	Bevacizumab+irinotecan+ fluorouracil+ leucovorina ⁴³ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 40,4 semanas	Placebo+irinotecan+fluorouracil+leucovorin <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 27,6 semanas	20,3	15,6	0,66	10,6	6,2	0,54
	Bevacizumab+FOLFOX4 ⁵¹ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 12 ciclos	FOLFOX4 <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 12 ciclos	21,2	20,3	0,94	9,4	8,6	0,89
	Cetuximab+FOLFIRI ⁵⁴ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 25 semanas de cetuximab y 26 semanas de FOLFIRI	FOLFIRI <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 25,7 semanas	19,9	18,6	0,93	8,9	8,0	0,85
ADENO-CARCINOMA GÁSTRICO	Trastuzumab+quimioterapia ²⁸ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 8 ciclos	Quimioterapia	13,8	11,1	0,74	6,7	5,5	0,71
CARCINOMA HEPATOCELULAR	Sorafenib ⁵⁷ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 5,3 meses	Placebo	10,7	7,9	0,69	4,1 [¥]	4,9 [¥]	1,08 [¥]
MAMA	Bevacizumab+paclitaxel ⁵⁸ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 7,1 meses de terapia combinada y 3,7 meses adicionales de bevacizumab en monoterapia	Paclitaxel <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 5,1 meses	26,7	25,2	0,88	11,8	5,9	0,60

Tabla 3. Resultados de supervivencia (SG y SLP) de los esquemas oncológicos y los comparadores (continuación)

TUMOR	Esquema terapéutico	Comparador	SG (meses)		SLP/TTP (meses)			
			Esquema	Comparador	HR	Esquema	Comparador	HR
	Bevacizumab+capecitabina ⁵⁹ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 11,2 ciclos de bevacizumab y 10,3 ciclos de capecitabina	Placebo+capecitabina <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 8,7 ciclos	ND	ND	0,85	8,6	5,7	0,69
	Lapatinib+letrozol ⁴⁴ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 40 semanas	Placebo+letrozol <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 38 semanas	33,33	2,3	0,74	8,2	3,0	0,71
	Trastuzumab+paclitaxel ⁶⁰ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 36 dosis de trastuzumab	Paclitaxel	22,1	18,4	0,80	6,9 ^y	3,0 ^y	0,38 ^y
	Trastuzumab+anastrozol ⁴⁶ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 25 infusiones de trastuzumab y 189 dosis de anastrozol	Anastrozol <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 98 dosis	28,5	23,9	ND	4,80	2,40	0,63
	Doxorrubicina liposomal+ciclofosfamida ³¹ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 5,7 meses	Epirubicina+ciclofosfamida <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 4,4 meses	18,3	16,0	1,15	7,7 ^y	5,6 ^y	1,52 ^y
PÁNCREAS	Erlotinib+gemcitabina ⁶¹ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> ND, se calculó con SLP	Placebo+gemcitabina <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> ND, se calculó con SLP	6,2	5,9	0,82	3,8	3,6	0,77
PULMÓN	Bevacizumab+paclitaxel+carboplatino ⁶⁴ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 7 ciclos de bevacizumab y 6 ciclos de paclitaxel y carboplatino	Paclitaxel+carboplatino <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 5 ciclos	12,3	10,3	0,79	6,2	4,5	0,66
	Pemetrexed+cisplatino ⁶⁶ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 5 ciclos	Cisplatino+gemcitabina <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 5 ciclos	10,3	10,3	0,94	4,8	5,1	1,04
2ª LÍNEA								
CÉLULAS RENALES	Everolimus+BSC ⁴⁹ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 141 días	Placebo+BSC	14,8	14,4	0,87	4,9	1,9	0,33
	Pazopanib ⁵² <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 7,4 meses*	Placebo	ND	ND		7,4	4,2	0,54
	Sorafenib ³⁷ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 23 semanas	Placebo	19,3	15,9	0,77	5,5	2,8	0,44

Tabla 3. Resultados de supervivencia (SG y SLP) de los esquemas oncológicos y los comparadores (continuación)

TUMOR	Esquema terapéutico	Comparador	SG (meses)		SLP/TTP (meses)			
			Esquema	Comparador	HR	Esquema	Comparador	HR
COLO- RRECTAL	Bevacizumab+FOLFOX4 ⁴⁰ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 10 ciclos	FOLFOX4 <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 7 ciclos	12,9	10,8	0,75	7,3	4,7	0,61
	Cetuximab+irinotecan ³⁴ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 18 infusiones	Cetuximab <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 7 infusiones	8,6	6,9	0,91	4,1 [¥]	1,5 [¥]	0,54 [¥]
	Cetuximab+BSC ⁴⁵ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 8,1 semanas	BSC	6,1	4,6	0,77	ND	ND	0,68
	Panitumumab+BSC ⁵³ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> ND, calculado con SLP	BSC	ND	ND	1,00	1,9	1,7	0,54
	Panitumumab+FOLFIRI ⁵⁵ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 9 ciclos de panitumumab y 10 ciclos de FOLFIRI en pacientes con genKRAS wild-type y 8 ciclos de panitumumab y 9 ciclos de FOLFIRI en pacientes con gen KRAS mutado	FOLFIRI <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 8 ciclos	14,5	12,5	0,85	5,9	3,9	0,73
GIST	Sunitinib ⁵⁶ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 56 días	Placebo	ND	ND	0,49	5,5	1,4	0,33
MAMA	Lapatinib+capecitabina ^{30,39} <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> ND, se calculó con SLP	Capecitabina <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> ND, se calculó con SLP	15,6 ³⁰	15,3 ³⁰	0,78 ³⁰	8,4 ³⁹	4,1 ³⁹	0,47 ³⁹
	DLP ⁴⁷ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 66 días	Vinorelbina o mitomicina C+vinblastina <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 57 días de vinorelbina (85,43%) y 71 días de mitomicina C+vinblastina (14,57%)	10,4	9,0	1,07	2,90	2,50	1,26
OVARIO	Trabectedina+DLP ⁴⁸ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 6 ciclos	DLP <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 5 ciclos	ND	ND		7,3	5,8	0,79
	Bevacizumab+gemcitabina+ carboplatino ²⁷ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 12 ciclos de bevacizumab y 6 ciclos de gemcitabina y carboplatino	Gemcitabina+carboplatino <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 6 ciclos de gemcitabina y carboplatino	33,3	35,2	ND	12,4	8,4	0,48

Tabla 3. Resultados de supervivencia (SG y SLP) de los esquemas oncológicos y los comparadores (continuación)

TUMOR	Esquema terapéutico	Comparador	SG (meses)			SLP/TTP (meses)		
			Esquema	Comparador	HR	Esquema	Comparador	HR
PRÓSTATA	Cabazitaxel ⁶² <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 6 ciclos	Mitoxantrona <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 4 ciclos	15,1	12,7	0,70	2,8	1,4	0,74
	Abiraterona ^{38,63} <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 8 meses	Placebo	15,8 ³⁸	11,2 ³⁸	0,74 ³⁸	5,6 ⁶³	3,6 ⁶³	0,67 ⁶³
PULMÓN	Erlotinib ⁶⁵ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> ND, se calculó con SLP	Placebo	6,7	4,7	0,70	2,2	1,8	0,61
	Erlotinib+quimioterapia ³³ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> ND, se calculó con SLP	Quimioterapia <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 2 ciclos de docetaxel (52,49%) y 3 ciclos de pemetrexed (47,51%)	5,3	5,5	0,96	1,6	2,2	1,19
	Pemetrexed ⁴¹ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 4 ciclos	Docetaxel <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 4 ciclos	8,3	7,9	0,99	2,9	2,9	0,97
	Pemetrexed+BSC ³² <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 5 ciclos	Placebo+BSC	13,4	10,6	0,79	4,0	2,0	0,60
VEJIGA	Vinflunina ²⁹ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> 9,5 semanas	Placebo	6,9	4,6	0,88	3,0	1,5	ND
MELA-NOMA	Ipilimumab ⁶⁸ <i>Duración de tratamiento (mediana):</i> ND, se calculó con SLP	Placebo+vacuna péptido gp100	10,1	6,4	0,66	2,9	2,8	ND

BSC: Best supportive care; DLP: Doxorubicina liposomal pegilada; IFN: Interferón; HR: Hazard ratio; ND: No disponible; SG: Supervivencia global; SLP: Supervivencia libre de progresión; TTP: Tiempo hasta progresión.

*Duración de tratamiento para el total de la muestra de 1ª y 2ª línea, ya que la publicación o proporciona dato desagregado de duración promedio para cada uno de los grupos evaluados (1ª y 2ª línea)

† Referido a TTP

Tabla 4. Resultados de supervivencia y coste incrementales de los esquemas oncológicos respecto al comparador

Localización	Esquema	Comparador	Meses de SG incremental	Meses de SLP/TTP incremental	Coste incremental (€)	RCEI (€/mes de SG adicional)	RCEI (€/mes de SLP/TTP adicional)
1ª LÍNEA							
Cabeza y cuello	Cetuximab+platino+fluorouracilo ⁶⁷	Platino+fluorouracilo	2,7	2,3	14.849,60	5.499,85	6.456,35
Células renales	Bevacizumab+IFN alfa-2a ^{35,36}	Placebo+IFN alfa-2a	2,0	4,8	46.716,90	23.358,45	9.732,69
	Pazopanib ⁵²	Placebo	ND	8,3	20.512,40	ND	2.471,37
	Sunitinib ⁵⁰	IFN alfa-2a	4,6	6,0	32.832,41	7.137,48	5.472,07
	Temsirolimus ⁴²	IFN alfa-2a	3,6	1,9	12.608,62	3.502,39	6.636,11
Colorrectal	Bevacizumab+irinotecan+ fluorouracil +leucovorina ⁴³	Placebo+irinotecan +fluorouracil +leucovorín	4,7	4,4	22.123,98	4.707,23	5.028,18
	Bevacizumab+FOLFOX4 ⁵¹	FOLFOX4	0,9	0,8	12.846,27	14.273,63	16.057,84
	Cetuximab+FOLFIRI ⁵⁴	FOLFIRI	1,3	0,9	20.304,65	15.618,96	22.560,73
Adenocarcinoma gástrico	Trastuzumab+quimioterapia ²⁸	Quimioterapia	2,7	1,2	12.902,09	4.778,55	10.751,74
Carcinoma hepatocelular	Sorafenib ⁵⁷	Placebo	2,8	-0,8	18.832,37	6.725,85	NA
Mama	Bevacizumab+paclitaxel ⁵⁸	Paclitaxel	1,5	5,9	49.818,29	33.212,19	8.443,78
	Bevacizumab+capecitabina ⁵⁹	Placebo+capecitabina	ND	2,9	33.350,58	ND	11.500,20
	Lapatinib+letrozol ⁴⁴	Placebo+letrozol	1,0	5,2	22.544,99	22.544,99	4.335,58
	Trastuzumab+paclitaxel ⁶⁰	Paclitaxel	3,7	3,9	17.492,34	4.727,66	4.485,22
	Trastuzumab+anastrozol ⁴⁶	Anastrozol	4,6	2,4	12.471,01	2.699,35	5.173,75
	Doxorrubicina liposomal +ciclofosfamida ³¹	Epirubicina+ciclofosfamida	2,3	2,1	16.449,57	7.151,99	7.833,13
Páncreas	Erlotinib+gemcitabina ⁶¹	Placebo+gemcitabina	0,3	0,2	5.979,87	18.120,81	29.899,34
Pulmón	Bevacizumab+paclitaxel+carboplatino ⁶⁴	Paclitaxel+carboplatino	2,0	1,7	23.028,88	11.514,44	13.546,40
	Pemetrexed+cisplatino ⁶⁶	Cisplatino+gemcitabina	0,0	-0,3	8.9901,56	NA	NA
2ª LÍNEA							
Células renales	Everolimus+BSC ⁴⁹	Placebo+BSC	0,4	3,0	18.878,38	46.679,96	6.292,79
	Pazopanib ⁵²	Placebo	ND	3,2	20.512,40	ND	6.410,13
	Sorafenib ³⁷	Placebo	3,4	2,7	18.818,34	5.534,81	6.969,76
Colorrectal	Bevacizumab+FOLFOX4 ⁴⁰	FOLFOX4	2,1	2,6	22.102,63	10.525,06	8.501,01
	Cetuximab+irinotecan ³⁴	Cetuximab	1,7	2,6	9.339,57	5.493,86	3.592,14
	Cetuximab+BSC ⁴⁵	BSC	1,5	ND	6.894,66	4.596,44	ND
	Panitumumab+BSC ⁵³	BSC	ND	0,2	6.229,81	ND	38.650,26
	Panitumumab+FOLFIRI ⁵⁵	FOLFIRI	2,0	2,0	13.467,92	6.733,96	6.733,96
GIST	Sunitinib ⁵⁶	Placebo	ND	4,2	8.762,89	ND	2.102,54
Mama	Lapatinib+capecitabina ^{30,39}	Capecitabina	0,3	4,3	18.298,91	60.996,37	4.255,56
	DLP ⁴⁷	Vinorelbina o mitomicina C+vinblastina	1,4	0,4	2.999,59	2.142,57	7.498,98
Ovario	Trabectedina+DLP ⁴⁸	DLP	ND	1,5	20.047,23	ND	13.364,82
	Bevacizumab+gemcitabina+carboplatino ²⁷	Gemcitabina +carboplatino	-1,9	4,0	35.304,05	NA	8.826,01
Próstata	Cabazitaxel ⁶²	Mitoxantrona	2,4	1,4	17.564,85	7.318,69	12.546,32
	Abiraterona ^{38,63}	Placebo	4,6	2,0	25.495,47	5.542,49	12.747,73
Pulmón	Erlotinib ⁶⁵	Placebo	2,0	0,4	5.073,97	2.536,98	12.684,91
	Erlotinib+quimioterapia ³³	Quimioterapia	-0,2	-0,5	562,22	NA	NA
	Pemetrexed ⁴¹	Docetaxel	0,4	0,0	6.737,21	16.843,03	NA
	Pemetrexed+BSC ³²	Placebo+BSC	2,8	2,0	9.890,75	3.532,41	4.945,38
Vejiga	Vinflunina ²⁹	Placebo	2,3	1,5	5.679,53	2.469,36	3.786,35
Melanoma	Ipilimumab ⁶⁸	Vacuna péptido Gp100	3,7	0,1	66.184,53	17.887,71	661.845,27

BSC: Best supportive care; DLP: Doxorubicina liposomal pegilada; IFN: Interferón; NA: No aplicable; ND: No disponible; RCEI: Relación coste-eficacia incremental; SG: Supervivencia global; SLP: Supervivencia libre de progresión; TTP: Tiempo hasta progresión

La situación actual de crisis global requiere un proceso de reflexión de todos los agentes involucrados (desde la industria farmacéutica, autoridades sanitarias, sociedades científicas, decisores sobre aspectos de accesibilidad y financiación, gestores de organismos sanitarios, hasta el personal sanitario e incluso los pacientes), sobre la futura sostenibilidad del sistema público sanitario en España tal y como lo conocemos.

Las medidas de contención del gasto exigidas por la actual coyuntura económica, deberían idealmente realizarse sin restricción del acceso de los pacientes a las terapias consideradas más eficaces, pero resulta indiscutible que la adopción de medidas que optimicen la distribución de los recursos supondrá un beneficio social a medio y largo plazo. La evaluación económica de tecnologías sanitarias mediante herramientas como los análisis coste-efectividad proporciona información que puede servir de orientación a los agentes responsables de decisiones relacionadas con la incorporación de medicamentos al arsenal terapéutico frente a una enfermedad.

En España no existe un umbral de eficiencia oficialmente establecido, aunque tradicionalmente y recientemente constatado por Rodríguez-Barríos y cols⁸ se emplea el valor de 30.000 € por año de vida ganado estimado por Sacristán y cols en el año 2002⁷¹, en la mayoría de las publicaciones referidas a España.

La Organización Mundial de la Salud durante su propuesta de clasificación de la relación coste-efectividad en función de la renta per cápita estimó, en valores de 2005, que para los países de la zona europea donde se integraría España⁷² los umbrales que podrían establecerse serían 30.439\$ para medidas altamente coste-efectivas y 31.318\$ para medidas coste-efectivas.

La interpretación de los resultados del presente análisis, tal y como se ha mencionado previamente, debe entenderse como una aproximación a la eficiencia de los esquemas oncológicos y en cualquier caso debe ir acompañada de la consideración de una serie de limitaciones.

La principal limitación debe entenderse derivada de la consideración únicamente del coste farmacológico de los esquemas oncológicos, aunque algunas terapias podrían asociarse con costes adicionales para el sistema sanitario como los derivados de su administración, monitorización o manejo de acontecimientos adversos sufridos por el paciente a consecuencia de la medicación. La aproximación elegida para el análisis, considerando solo el coste farmacológico, pretende igualar los resultados de los diferentes esquemas evaluados.

Con objeto de homogeneizar la metodología, para el cálculo del coste de aquellos medicamentos que se administran en función de las características antropométricas de los pacientes, se optó por definir un perfil de paciente promedio; sin embargo cabe destacar que algunas de las terapias evaluadas están indicadas en tumores que afectan a un segmento de la población que podría no estar representado por dicho perfil. Para el caso del cáncer de

ovario y el cáncer de mama que afectan a población femenina se utilizaron valores de peso y superficie corporal menores, con intención de contrarrestar el efecto de estos parámetros en los resultados de coste.

También es importante mencionar el hecho de que el coste se ha estimado sin contemplar descuentos de ningún tipo en los PVL de los fármacos, aunque es habitual que algunos de ellos sean adquiridos por los hospitales a un precio menor del máximo establecido. Si se aplica al PVL la deducción (7,5%, 15% o 4%) especificada en el RD 8/2010¹⁵, a pesar de ser una medida, en principio, de carácter temporal. Los resultados obtenidos reflejan, por tanto, un valor menor del que se obtendría si las mencionadas deducciones dejarán de estar vigentes.

Además, en algunos casos, el coste farmacológico puede incluir un cierto sesgo, ya que al haberse calculado en base al número de ciclos o administraciones finales recibidos por los pacientes de cada estudio, penaliza las terapias que al ser más efectivas, conllevan mayor supervivencia y por tanto mayor número de administraciones, lo que suele asociarse principalmente a los esquemas evaluados, más que a los comparadores. El efecto final de este sesgo se traduciría en un incremento de la RCEI. Este hecho, junto al anteriormente mencionado del PVL utilizado, hace que los valores obtenidos pueden considerarse derivados de una postura conservadora en cuanto al concepto de coste. Debido a la amplia diversidad de información entre los estudios localizados se optó por considerar que todos los pacientes cumplían con la dosificación inicial establecida, aunque en algunos casos el protocolo incluía la posibilidad de reducciones de dosis por problemas de tolerancia principalmente.

Por otra parte, los ensayos clínicos revisados abarcan tanto tratamientos en pacientes naïve (primera línea) como en pacientes previamente tratados, lo que obliga a extremar las precauciones si se pretende realizar una comparación entre los estimadores de RCEI obtenidos para los diferentes esquemas evaluados.

La decisión sobre financiación y selección posterior de un medicamento, viene determinada, además de por la RCEI, por el número de pacientes susceptibles de recibir el tratamiento, factores que repercutirán en el impacto presupuestario final. En el presente análisis se incluyen esquemas oncológicos para tumores con muy diferente prevalencia, incluso algunos con calificación de medicamentos huérfanos, por estar indicados en tumores que cumplen requisitos de enfermedad rara (en Europa aquellas con prevalencia < 5 por 10.000 habitantes)^{73,74}.

El tratamiento del cáncer está evolucionando e incrementando su complejidad debido a los continuos avances en el conocimiento de las patologías y a la disponibilidad de nuevas opciones terapéuticas, más efectivas, y a menudo asociadas a un mayor coste^{4,75}. En la actualidad uno de los focos del debate, se centra en el valor real de las mejoras en la efectividad (en términos de supervivencia) proporcionadas por estos nuevos fármacos, ya que

comparados con otros tratamientos existentes, las mejoras en supervivencia que aportan los medicamentos oncológicos enfocados a pacientes con enfermedad metastásica terminal pueden considerarse relativamente pequeñas^{76,77}.

A la vista de los resultados obtenidos, resulta curioso comprobar que según las condiciones del ensayo clínico, algunos de los esquemas terapéuticos no se asocian con ganancias en términos de supervivencia (SG y/o SLP) respecto a los comparadores incluidos en esos ensayos. La demostración de la hipótesis de no inferioridad, aunque no exenta de controversia, es habitualmente aceptada bajo el punto de vista clínico⁷⁸. La autorización de un fármaco en base a esta hipótesis, supone incrementar el arsenal terapéutico del clínico para tratar una patología, con el considerable aumento de posibilidades de beneficio para los pacientes. Sin embargo, deberíamos reflexionar sobre el coste extra que supone la administración de una terapia autorizada sin demostrar superioridad, sino únicamente no inferioridad de resultados, o superioridad en base a diferencias estadísticamente significativas pero difíciles de traducir a supervivencia real en la práctica clínica⁷⁹.

La dispersión de los valores de RCEI estimados, despierta la sensación de existencia de disparidad de criterios en el momento de decisión de precio y financiación de las terapias. Valorando el continuo avance existente en el campo de la oncología, merece la pena plantearse la posible necesidad de realizar revaluaciones económicas de medicamentos ya comercializados, debido a que la disponibilidad de nuevas opciones puede asociarse a una modificación de las condiciones que conduzcan a que un determinado fármaco no cumpla con los criterios de eficiencia que se exigen a estas nuevas terapias. Las revaluaciones deberían, además, integrar análisis de impacto presupuestario, especialmente en el caso de aprobación de indicaciones que conlleven un aumento significativo del número de pacientes susceptibles de beneficiarse de determinadas terapias.

La existencia, en España, de diecisiete Comunidades Autónomas, todas ellas con capacidad para desarrollar sus propios planes de salud y gestionar sus presupuestos, hace que la introducción de nuevas tecnologías sanitarias no sea únicamente una decisión central a nivel del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. La intervención de las autoridades regionales se traduce en diferencias significativas a nivel del acceso de los pacientes a estas nuevas tecnologías, lo que cuestiona el principio de equidad a nivel nacional, particularmente en terapias focalizadas al tratamiento de un área tan sensible como es el cáncer¹.

Existe una amplia variabilidad en la metodología para la realización de análisis coste-efectividad, por lo que es frecuente encontrar en la literatura médica una extensa variedad de diseños y aproximaciones metodológicas. En vista de la heterogeneidad presente entre los estudios en

cuanto a la características de la población evaluada incluso en los estudios en las mismas patologías, al diseño y a la presentación de los resultados obtenidos (en términos de costes y beneficios en salud) resulta extremadamente difícil realizar comparaciones entre diversos análisis coste-efectividad incluso entre los realizados para el mismo entorno⁴.

Aunque la existencia de un umbral de eficiencia explícito podría en algunos casos facilitar la decisión sobre la financiación pública de los medicamentos, no se puede obviar la existencia y necesidad de respeto a otros principios como equidad y justicia, que deben formar parte del proceso, para que la decisión final aúne criterios democráticos⁸⁰. Además algunos autores han evidenciado la necesidad, por diversas razones, de modificar los umbrales existentes en otros países de nuestro entorno, tanto en el sentido de objetivarlos como de flexibilizarlos⁸¹ y de buscar fórmulas alternativas de gestión económica que introduzcan el concepto de «patient Access» como son las estrategias de adjudicación de precio basado en el valor del producto (Value Based Pricing, VBP). La implementación de estos procesos, incluyen entre otros aspectos la financiación de medicamentos no a la totalidad de la población englobada en la indicación, sino a determinados subgrupos de pacientes en los que la terapia resulte ser más eficiente^{70,82,83}.

Los análisis económicos en el campo de la oncología constituyen una valiosa herramienta para gestores y proveedores de servicios para el proceso de incorporación de las terapias emergentes a la cartera de servicios. El objetivo de la evaluación económica es comparar diversas alternativas de actuación en términos de sus costes y efectos sobre la salud, no sólo como referencia para escoger entre dos o más alternativas dirigidas a una misma condición clínica sino también para priorizar entre intervenciones diferentes para diferentes condiciones⁸⁴. En la actualidad, dicho acceso depende cada vez menos del libre criterio médico en el momento de la prescripción, y está más condicionado por el abanico de opciones disponibles. En este punto, los farmacéuticos hospitalarios pasan a ser un eslabón clave de la cadena. La existencia de grupos de trabajo especializados en áreas terapéuticas, como es el caso de GEDEF0 (Grupo Español para el desarrollo de la Farmacia Hospitalaria) dentro de la Sociedad de Farmacia Hospitalaria, avalan el interés de la comunidad científica en asegurar el comentado acceso de los pacientes a terapias seguras y eficaces.

Los resultados del presente trabajo, intentan servir de ayuda en la evaluación de la eficiencia de las terapias oncológicas en la situación actual en España, así como alentar la creación de criterios homogéneos y concretos en materia de evaluación económica de terapias frente al cáncer.

Conflicto de intereses

IO, MGB y MAC son empleados de PORIB, una consultora especializada en evaluación económica de tecnologías sanitarias que ha realizado este trabajo con el apoyo financiero no condicionado de Eisai Farmaceutica SA.

CF, MQG y MAS declaran haber colaborado en este proyecto de manera totalmente independiente, sin haber recibido compensación ni económica, ni de otra naturaleza derivada de su participación.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los revisores de Farmacia Hospitalaria, los comentarios aportados durante la revisión del manuscrito.

Bibliografía

- Camps C, Caballero C, Sirera R, Blasco A, Cayuela D, Gil M, et al. Can the Spanish care system assume the new costs of medications against cancer? *Clin Transl Oncol*. 2008;10(2):96-101.
- Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragónés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2009. Disponible en: URL: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/epicancerjunio2009.pdf> (acceso 30 enero 2013).
- Kris MG, Benowitz SI, Adams S, Diller L, Ganz P, Kahlenberg MS, et al. Clinical cancer advances 2010: annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2010;28(36):5327-47.
- Foster TS, Miller JD, Boye ME, Blieden MB, Gidwani R, Russell MW. The economic burden of metastatic breast cancer: a systematic review of literature from developed countries. *Cancer Treat Rev*. 2011;37(6):405-15.
- Catalá-López F, García-Altés A. Evaluación económica de intervenciones sanitarias en España durante el periodo 1983-2008. *Rev Esp Salud Publica*. 2010;84(4):353-69.
- Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. BOE de 24 de Abril de 2012:98. Disponible en: URL: <http://www.boe.es/boe/dias/2012/04/24/pdfs/BOE-A-2012-5403.pdf> (acceso 30 enero 2013).
- Real Decreto-ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del sistema nacional de salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011. BOE de 20 de Agosto de 2011:200. Disponible en: URL: <http://www.boe.es/boe/dias/2011/08/20/pdfs/BOE-A-2011-14021.pdf> (acceso 30 enero 2013).
- Rodríguez Barrios JM, Pérez Alcántara F, Crespo Palomo C, González García P, Antón De Las Heras E, Brosa Riestra M. The use of cost per life year gained as a measurement of cost-effectiveness in Spain: a systematic review of recent publications. *Eur J Health Econ* 2012;13(6):723-40. DOI: 10.1007/s10198-011-0326.
- Catalá-López F, García-Altés A, Álvarez-Martín E, Génova-Maleras R, Morant-Ginestar C, Arana E. Evaluación económica de intervenciones en enfermedades oncológicas en España: revisión sistemática y análisis comparativo. *Farm Hosp*. 2012;36(3):141-7.
- Prieto L, Sacristán JA, Antoñanzas F, Rubio-Terrés C, Pinto JL, Rovira J; Grupo ECOMED. Análisis coste-efectividad en la evaluación económica de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)*. 2004;122(13):505-10.
- Organización Mundial de la Salud. CHOosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE). Disponible en: URL: http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/index.html (acceso 25 enero 2013).
- FDA. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Guidance for Industry Clinical Trail Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Disponible en: URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf> (acceso 12 diciembre 2012).
- Real Decreto-ley 4/2010, de 26 de marzo, de racionalización del gasto farmacéutico con cargo al Sistema Nacional de Salud. BOE de 27 de marzo de 2010:75. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2010/03/27/pdfs/BOE-A-2010-5030.pdf> (acceso 30 enero 2013).
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 2010 Catálogo de Medicamentos. Consejo Plus. Madrid. Disponible en: <http://www.portalfarma.com>.
- Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. BOE de 24 de Mayo 2010:126. Disponible en: URL: <http://www.boe.es/boe/dias/2010/05/24/pdfs/BOE-A-2010-8228.pdf> (acceso 6 noviembre 2012).
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Notas Informativas. Relación informativa de medicamentos afectados por las deducciones establecidas en el Real Decreto Ley 8/2010 de 20 de Mayo por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. Listado de medicamentos afectados (Octubre 2012). Disponible en: URL: <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/notasInfor.htm> (acceso 25 octubre 2012).
- NHS. National Health System. The Health and Social Care Information Centre. Use of NICE appraised medicines in the NHS in England – 2010 and 2011, Experimental statistics. Disponible en: URL: http://www.ic.nhs.uk/webfiles/publications/007_Primary_Care/Prescribing/NICE_Appraised_2010-11/Use_of_NICE_appr_meds_NHS_Eng_2010_2011_rep.pdf (acceso 12 diciembre 2012).
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Atlas de la Sanidad en España. Talla y peso medio según grupo de edad y sexo. Disponible en: URL: <http://www.mssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/atlas/atlasDatos.html> (acceso 25 enero 2013).
- Dooley MJ, Poole SG, Rischin D, Webster LK. Dosificación de carboplatino: sesgo por sexos y estimaciones inexactas del porcentaje de filtración glomerular. *European Journal of Cancer (Ed. Española)* 2002;2:125-32.
- Dematteeo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9669):1097-104.
- Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7794-803.
- Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W; Doxil Study 30-49 Investigators. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;95(1):1-8.
- Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*. 2011;29(21):2866-74.
- Cortés J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE) a phase 3 open-label randomized study. *Lancet*. 2011;377(9769):914-23.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2507-16.

26. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4697-705.
27. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2039-45.
28. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9742): 687-97.
29. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4454-61.
30. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;112(3): 533-43.
31. Chan S, Davidson N, Juozaityte E, Erdkamp F, Pluzanska A, Azarnia N, et al. Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2004;15(10): 1527-34.
32. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 2009;374(9699): 1432-40.
33. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cienas S, Miliauskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012;13(3): 300-8.
34. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(4):337-45.
35. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2144-50.
36. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylk C. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007;370(9605):2103-11.
37. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylk C, Oudard S, Siebels M. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):125-34.
38. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):983-92.
39. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(26):2733-43.
40. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007;25(12):1539-44.
41. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22(9):1589-97.
42. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(22):2271-81.
43. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23): 2335-42.
44. Johnston S, Pippin J Jr, Pivov X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(33):5538-46.
45. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcborg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2040-8.
46. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol.* 2009;27(33):5529-37.
47. Keller AM, Mennel RG, Georgoulas VA, Nabholz JM, Erazo A, Lluch A, et al. Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(19):3893-901.
48. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(19):3107-14.
49. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.* 2010;116(18):4256-65.
50. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3584-90.
51. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):2013-9.
52. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylk C, Lee E, Wagstaff J. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(6): 1061-8.
53. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1658-64.
54. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1408-17.
55. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI). *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4706-13.
56. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368(9544):1329-38.

57. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-90.
58. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(26):2666-76.
59. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1252-60.
60. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92.
61. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):1960-6.
62. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147-54.
63. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995-2005.
64. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2542-50.
65. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(2):123-32.
66. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3543-51.
67. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(11):1116-27.
68. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-23.
69. Quecedo Gutierrez L, del Llano Señaris J, Amador ML. Revisión de análisis económicos sobre tecnologías emergentes en oncología. *Pharmacoeconomics Span Res Art*. 2009;6(4):146-58.
70. de Sahb-Berkovitch R, Woronoff-Lemsi MC, Molimard M; participates of Round Table nº 7 Giens 2009. Assessing cancer drugs for reimbursement: methodology, relationship between effect size and medical need. *Therapie*. 2010;65(4):373-7.
71. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit* 2002;16:334-43.
72. Hutubessy R, Chisholm D, Tan-Torres Edejer T and WHOCHOICE. Generalized cost-effectiveness analysis for national-level priority-setting in the health sector. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2003,1:8. Disponible en: URL: http://www.who.int/choice/publications/p_2003_cea_nationallevel.pdf (acceso 30 enero 2013).
73. EMA. European Medicines Agency. Orphan drugs and rare diseases at a glance. London: European Medicines Agency, 2007 Jul 3 [online]. Disponible en: URL: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/01/WC500069805.pdf (acceso 30 enero 2013).
74. Orofino J, Soto J, Casado MA, Oyagüez I. Global spending on orphan drugs in the main European markets (France, Germany, United Kingdom, Italy and Spain) during 2007. *Appl Health Econ Health Policy* 2010;8(5):301-15.
75. Meropol NJ, Schulman KA. Cost of cancer care: issues and implications. *J Clin Oncol*. 2007;25(2):180-6.
76. Greenberg D, Earle C, Fang CH, Eldar-Lissai A, Neumann PJ. When is cancer care cost-effective? A systematic overview of cost-utility analyses in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(2):82-8.
77. Sobrero A, Bruzzi P. Incremental advance or seismic shift? The need to raise the bar of efficacy for drug approval. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):5868-73.
78. EMA. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the choice of the non-inferiority margin. Doc. Ref. EMEA/CPMP/EWP/2158/99. 2005. Disponible en: URL: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003636.pdf (acceso 30 enero 2013).
79. Ocana A, Tannock IF. When are «positive» clinical trials in oncology truly positive? *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(1):16-20.
80. Cleemput I, Neyt M, Thiry N, De Laet C, Leys M. Using threshold values for cost per quality-adjusted life-year gained in healthcare decisions. *Int J Technol Assess Health Care*. 2011;27(1):71-6.
81. Kirkdale R, Krell J, Brown CO, Tuthill M, Waxman J. The cost of a QALY. *QJM*. 2010;103(9):715-20.
82. Persson U, Svensson J, Pettersson B. A new reimbursement system for innovative pharmaceuticals combining value-based and free market pricing. *Appl Health Econ Health Policy*. 2012;10(4):217-25.
83. Richter A, Thieda P, Thaler K, Gartlehner G. The impact of inclusion criteria in health economic assessments. *Appl Health Econ Health Policy*. 2011;9(3):139-48.
84. García-Altés A, Navas E, Soriano MJ. Evaluación económica de intervenciones de salud pública. *Gac Sanit* 2011;25(supl 1):25-31.