

# Análisis farmacoeconómico de la adición de rituximab a la quimioterapia de primera línea de los pacientes con linfoma folicular avanzado

José Gómez<sup>1</sup>, Eduardo Ríos<sup>2</sup>, Carlos Rubio<sup>3</sup>, Antonio Castro<sup>4</sup>, Cristina Varela<sup>4</sup>

1 Hospital Universitario La Fe. Valencia.

2 Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

3 HEALTH VALUE. Madrid.

4 ROCHE Farma. Departamento de Farmacoeconomía. Madrid.

## Resumen

**Objetivos:** Rituximab está indicado en el tratamiento de primera línea del linfoma folicular avanzado (LFA) sin restricciones en los esquemas de quimioterapia de combinación. El objetivo de este estudio es evaluar la relación coste-efectividad de la adición de rituximab a los esquemas más frecuentemente utilizados, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

**Métodos:** Se desarrolló un modelo de Markov a partir de cuatro ensayos clínicos pivotaes. Se comparó la adición de rituximab a los esquemas CVP, MCP, CHOP o CHVP+I frente a la quimioterapia sola. Las tasas de progresión de la enfermedad se obtuvieron de las curvas de Kaplan-Meier, y las tasas de mortalidad de la base de datos del *Scotland-Newcastle Lymphoma Group* y de las tablas de mortalidad por edades en España. A los estados de supervivencia libre de progresión y progresión se les asignaron utilidades obtenidas de los pacientes. El horizonte temporal fue de 10 años y la tasa de descuento del 3,5% anual. Se efectuaron análisis de sensibilidad (AS).

**Resultados:** La adición de rituximab a los esquemas estudiados aumenta los años de vida ajustados por calidad (AVAC) de 0,658 años a 1,085, oscilando el coste por AVAC entre 6.083 € y 10.171 €. Los AS confirmaron la estabilidad de los resultados, siendo las variables más sensibles la duración del efecto del tratamiento y el horizonte temporal.

**Conclusiones:** La adición de rituximab a cualquiera de los cuatro esquemas evaluados, aumenta la esperanza de vida ajustada por su calidad, siendo en cualquier caso un tratamiento coste-efectivo en los pacientes con LFA.

**Palabras clave:** Farmacoeconomía, linfoma, evaluación económica, España.

## Abstract

**Objectives:** Rituximab is indicated for first line treatment of advanced follicular lymphoma with no restrictions regarding the regimen to be added to. We evaluated the cost-effectiveness of rituximab added to commonly used chemotherapy regimens, from the perspective of the Spanish national healthcare system.

**Methods:** A Markov model was developed using published results from 4 pivotal trials comparing the addition of rituximab to chemotherapy regimens of CVP, MCP, CHOP or CHVP+I versus chemotherapy alone. Rates of disease progression were derived from the progression-free survival (PFS) Kaplan-Meier curves, mortality rates were obtained from the Scotland-Newcastle Lymphoma Group database and from Spanish age-specific mortality tables. Patient elicited utilities were applied to PFS and progression health states. The time horizon was 10 years and the discount rate for costs and utilities was 3.5% *per annum*. Univariate and probabilistic sensitivity analyses were performed.

**Results:** The addition of rituximab to chemotherapy increased QALYs from 0.658 to 0.932 years compared to chemotherapy alone. The incremental cost per QALY gained varied from €6,083 to €10,171. Sensitivity analyses demonstrated the results were robust, and most sensitive to the duration of treatment effect and time horizon.

**Conclusion:** Whatever the chemotherapy regimen evaluated, the model showed that the addition of rituximab increased quality-adjusted life expectancy and was a cost-effective treatment option for patients with advanced follicular lymphoma.

**Key words:** Pharmacoeconomics, lymphoma, economic evaluation, Spain.

## Introducción

Los linfomas no hodgkinianos (LNH) son un grupo sumamente heterogéneo de neoplasias del sistema linfoide. Los tipos de LNH descritos por el sistema OMS/REAL pueden agruparse en cuatro grandes grupos: linfomas de muy alto grado, linfomas agresivos del adulto, linfomas de células del manto y linfomas indolentes<sup>[1]</sup>.

Los linfomas indolentes, o de bajo grado de malignidad, tienen por lo general un curso lento, con tiempos de supervivencia de 8-12 años aunque, sin embargo, normalmente no pueden curarse cuando se presentan en los estadios avanzados III-IV de Ann Arbor (lo que ocurre en un 80%-90% de los casos)<sup>[1]</sup>. El linfoma folicular (LF) representa la mayoría de los linfomas de bajo grado, y su incidencia está aumentando rápidamente en los países industrializados, con una tasa de mortalidad en España de 5,5 casos y 3,6 casos por 100.000, en hombres y mujeres respectivamente<sup>[2]</sup>.

El tratamiento del LF es muy variable e incluye opciones como la radioterapia y la poliquimioterapia. Además de los tratamientos activos, la existencia de regresiones espontáneas, su curso clínico poco agresivo o indolente, y la frecuencia de amplios perio-

dos asintomáticos, inducen en algunos casos a tomar una actitud conservadora de observación (o “espera vigilante”)<sup>[1,3]</sup>. Los esquemas CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), MCP (mitoxantrona, clorambucilo y prednisolona), CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) y CHVP+I (ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido, prednisona e interferón) son pautas clásicas de poliquimioterapia utilizadas en el tratamiento del LF no tratado previamente<sup>[1]</sup>.

Durante los últimos años, la introducción de una nueva opción terapéutica, basada en inmunoterapia con anticuerpos monoclonales, ha permitido aumentar la especificidad del tratamiento sin incrementar la toxicidad y presentando además una sinergia con la quimioterapia convencional debido a su distinto mecanismo de acción.

Rituximab (Mabthera<sup>®</sup>), primer anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano contra el marcador CD20 para el LNH, está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con LF en estadios III-IV, que no hayan sido tratados previamente<sup>[4]</sup>.

El coste del grupo relacionado por el diagnóstico (GRD) 401, que incluye el LF, es de 8.713,50 €, del año 2006<sup>[5]</sup>. La importancia de esta cifra y las

repercusiones socioeconómicas del LF justifican la realización de análisis farmacoeconómicos, mediante modelos que ayuden a determinar la eficiencia de los diferentes tratamientos disponibles<sup>[6]</sup>.

El objetivo del presente trabajo fue determinar si el tratamiento de los pacientes con un LF no tratado previamente, con las combinaciones de rituximab y los esquemas CVP (R-CVP), MCP (R-MCP), CHOP (R-CHOP) y CHVP más interferón alfa-2a (R-CHVP+I) son intervenciones coste-efectivas en comparación con el tratamiento basado únicamente en quimioterapia.

## Métodos

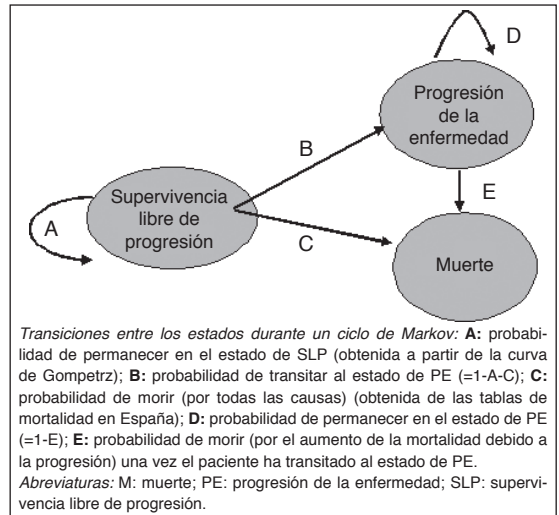
### Modelo farmacoeconómico

El estudio consistió en un modelo farmacoeconómico, entendido como un esquema teórico que permite hacer simulaciones de procesos sanitarios complejos relacionados con medicamentos y que es elaborado, siguiendo un protocolo previamente establecido, mediante estimaciones obtenidas a partir de los datos disponibles de eficacia, toxicidad y costes de las alternativas comparadas<sup>[6]</sup>. Para ello, se adaptó al entorno sanitario español un modelo de Markov<sup>[7]</sup>, con una estructura que se representa en la Figura 1 y que se describe en detalle más adelante, a partir de un modelo internacional, desarrollado en Excel<sup>[8]</sup>.

### Estados de Markov

En el modelo se consideraron, de acuerdo con la historia natural del LF, los siguientes estados de salud (Figura 1): 2 estados “transitorios” (supervivencia libre de progresión [SLP] y progresión de la enfermedad [PE]) en los que los pacientes podrían permanecer durante varios ciclos de Markov de 1 mes de duración, y el denominado estado “absorbente” (la muerte [M] de los pacientes) (Figura 1).

Todos los pacientes de una cohorte teórica estarían inicialmente libres de progresión. A lo largo de los ciclos mensuales, los pacientes pueden permanecer en ese estado (SLP) o bien transitar a los otros dos



**Figura 1.** Modelo de Markov, con tres estados.

estados (PE y M); una vez se produce la progresión, el paciente puede permanecer en ese estado (PE) o morir (M).

El objetivo del modelo fue estimar las diferencias entre las opciones terapéuticas comparadas, en los siguientes aspectos: (i) los años de vida ajustados por su calidad (AVAC); (ii) los años de vida sin ajustar por su calidad (AV); y (iii) los costes asociados a los estados SLP y PE. No se consideraron los costes debidos a la muerte (M).

### Premisas y asunciones del modelo

En el modelo se asumieron una serie de premisas sobre las características de los pacientes, los esquemas de tratamiento y la utilización de los recursos sanitarios, que se resumen en la Tabla 1.

### Población diana

Representa el conjunto hipotético de pacientes en los que se realiza el análisis teórico y, por tanto, la población a la que pueden aplicarse los resultados del estudio. La población diana fueron pacientes españoles, de ambos sexos, con diagnóstico de LF (en los estadios III o IV) no tratado previamente.

**Tabla 1.** Principales premisas y asunciones utilizadas en el caso básico y en los análisis de sensibilidad del análisis farmacoeconómico.

Ítem	Referencia
1. Pacientes con linfoma no hodgkiniano folicular (grados III o IV) no tratados previamente	–
2. Pauta de rituximab: 375 mg/m <sup>2</sup> , en perfusión i.v., el día 1 de cada ciclo (cada 21 días, 8 ciclos en R-CVP y R-MCP, 6-8 ciclos en R-CHOP)	4,9,10
3. Pauta de CVP: cada 21 días, durante 5 días (máximo de 8 ciclos) se administra el ciclo siguiente: ciclofosfamida (750 mg/m <sup>2</sup> i.v., el día 1), vincristina (1,4 mg/m <sup>2</sup> i.v., hasta un máximo de 2 mg/m <sup>2</sup> i.v., el día 1) y prednisona (40 mg/d, vía oral, los días 1-5)	9,10
4. Pauta de MCP: cada 28 días (máximo de 8 ciclos) se administra el ciclo siguiente: mitoxantrona (8 mg/m <sup>2</sup> i.v., los días 1 y 2), clorambucilo (3 x 3 mg/m <sup>2</sup> /día, vía oral, los días 1 a 5) y prednisona (25 mg/ m <sup>2</sup> /día, vía oral, los días 1 a 5).	12
5. Pauta de CHOP: cada 21 días (6-8 ciclos) se administra el ciclo siguiente: ciclofosfamida (750 mg/m <sup>2</sup> i.v., el día 1), doxorubicina (50 mg/m <sup>2</sup> i.v., el día 1), vincristina (1,4 mg/m <sup>2</sup> i.v., hasta un máximo de 2 mg/m <sup>2</sup> i.v., el día 1) y prednisona (100 mg/ m <sup>2</sup> /día, vía oral, los días 1-5)	13
6. Pauta de CHVP+I: cada 21 días, durante 5 días (máximo de 8 ciclos) se administra el ciclo siguiente: ciclofosfamida (600 mg/m <sup>2</sup> /día i.v., el día 1), doxorubicina (25 mg/m <sup>2</sup> /día i.v., el día 1), etopósido (100 mg/ m <sup>2</sup> /día, el día 1) y prednisona (40 mg/día, vía oral, los días 1-5); interferón alfa-2b (4,5 MU, vía s.c., tres veces por semana durante todo el tratamiento)	14
7. Efecto del tratamiento con rituximab, SLP (razón de riesgos, HR [ <i>hazard ratio</i> ]):	
• R-CVP en comparación con CVP: 0,393	10
• R-MCP en comparación con MCP: 0,332	12
• R-CHOP en comparación con CHOP: 0,468	13
• R-CHVP+I en comparación con CHVP+I: 0,514	14
8. Duración del efecto del tratamiento: 90 meses (45-180)	8
9. Se consideraron las diferencias de toxicidad entre los esquemas con/sin rituximab observadas en los ensayos clínicos	9,12,13
10. Supervivencia después del tratamiento de primera línea: a partir de 65 pacientes que recibieron el esquema CVP o similar, recogidos en la base de datos del <i>Scotland and Newcastle Lymphoma Group</i> (SNLG)	8
11. Mortalidad por todas las causas en España (año 2006; <a href="http://www.mortality.org">http://www.mortality.org</a> )	16
12. Utilidades de los estados, a partir de un estudio en 21 pacientes con linfoma no hodgkiniano, mediante el instrumento EQ-5D: SLP: 0,805 (0,560-0,950); PE: 0,692 (0,300-0,805)	8,18
13. Horizonte temporal: 10 años (desde 5 hasta 25 años)	1,19
14. Tasas anuales de descuento para costes y utilidades: 3,5% (1,5%-6,0%)	34
15. Todos los esquemas se administran en el hospital de día (99,4%; 95,0%-100%) o, excepcionalmente, en el Servicio de Hematología (0,6%; 0,0%-5,0%)	Panel
16. Duración de la perfusión i.v. de rituximab (minutos): 183 (138-270)	23
17. Duración de la administración de CVP, MCP y CHOP (minutos): 75 (68-83)	23
18. Tiempo de enfermería: 3 minutos para preparar la medicación, 2 minutos para instaurar el tratamiento y 1 minuto de vigilancia por cada 15 minutos de perfusión	26
19. Uso de recursos (consultas, analíticas y otras pruebas) en el estado de SLP	33 y Panel
20. Tratamientos oncológicos recibidos después de la recaída (estado de PE) (véase la Tabla 3)	Panel

**Abreviaturas:** CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona; CHVP+I: ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido, prednisona e interferón alfa-2b; CVP: ciclofosfamida, vincristina, prednisona; EQ-5D: EuroQol de 5 dimensiones; HR: *hazard ratio* (razón de riesgos); i.v.: vía intravenosa; MCP: mitoxantrona, clorambucilo, prednisona; Panel: estimación del Panel de Expertos; PE: progresión de la enfermedad; R: rituximab; SLP: supervivencia libre de progresión.

### Eficacia, toxicidad y tipo de análisis

El tipo de análisis farmacoeconómico que debe realizarse depende de que existan o no diferencias demostradas de eficacia o de toxicidad entre los tratamientos. Se dispone de cuatro estudios que compararon la eficacia en dicha indicación de R-CVP y CVP<sup>[9,10]</sup>, R-MCP y MCP<sup>[11]</sup>, R-CHOP y CHOP<sup>[12]</sup>, y de R-CHVP+I y CHVP+I<sup>[13]</sup>. Los cuatro fueron ensayos clínicos aleatorizados en los que se demostró que la adición de rituximab a los esquemas de quimioterapia aumenta la SLP, con razones de riesgo (HR, *hazard ratios*) calculadas a partir de las curvas de Kaplan-Meier de 0,468 con R-CVP, 0,332 con R-MCP, 0,393 con R-CHOP y 0,514 con R-CHVP+I (Tabla 1). Estas diferencias podrían repercutir tanto en la cantidad como en la calidad de vida y, por tanto, en las utilidades (años de vida ajustados por su calidad, AVAC). Por este motivo, se llevó a cabo un análisis de coste-utilidad.

### Probabilidades de transición

Las probabilidades de transición ( $P_t$ ) entre los estados de Markov son dinámicas (es decir, cambian en cada ciclo de Markov) y están basadas en los resultados de los ensayos clínicos<sup>[9-13]</sup>.

Hubo cinco transiciones posibles: (a) permanecer en SLP; (b) pasar de SLP a PE; (c) pasar de SLP a muerte (M); (d) permanecer en PE; y, finalmente, (e) pasar de PE a muerte (M) (Figura 1). La probabilidad (a) se obtuvo extrapolando el resultado del seguimiento de los ensayos clínicos hasta 120 meses de seguimiento teórico, mediante una función de supervivencia de Gompertz<sup>[14,15]</sup>. La probabilidad (b) en cada ciclo de Markov se calculó mediante la fórmula  $P_t(PE) = 1 - [P_t(SLP) + P_t(M) \text{ por todas las causas}]$ . La probabilidad (c) en cada ciclo de Markov se calculó asumiendo una probabilidad de muerte igual a la mortalidad por todas las causas, conforme a las tablas de la mortalidad en España del año 2004<sup>[16]</sup>. La probabilidad (d) se calculó con la fórmula  $1 - P_t(M)$ . Finalmente, la probabilidad (e), es decir la probabilidad de morir por todas las causas más el aumento de mortalidad debido a la PE, se estimó a partir de la base de datos del *Scotland and Newcastle Lympho-*

*ma Group* (SNLG)<sup>[8]</sup>, que incluye a 65 pacientes que fueron tratados con esquemas CVP o similares, obteniendo un exceso de mortalidad a causa del estado de PE del 1,2% mensual (XSmortPE). La fórmula utilizada para el cálculo de la probabilidad de transición (e) fue  $P_t(M) = P_t(M)_{\text{por todas las causas}} + \text{XSmortPE}$ .

### Presentación de los resultados

La comparación de los resultados incrementales de coste-utilidad se efectuó aplicando la fórmula siguiente:

$$\frac{\text{Costes por paciente tratado con R-quimioterapia} - \text{Costes por paciente tratado con quimioterapia}}{\text{AVAC, AV o ASLP por paciente tratado con R-quimioterapia} - \text{AVAC, AV o ASLP por paciente tratado con quimioterapia}}$$

Los resultados se presentan como costes incrementales y como coste por AVAC ganado (coste-utilidad) y coste por AV ganado (AVG) con el tratamiento con R-CVP, R-MCP, R-CHOP o R-CHVP+I, en comparación con el tratamiento con CVP, MCP, CHOP o CHVP+I.

### Estimación de las utilidades

Un AVAC es un año de vida multiplicado por un factor de ponderación que indica la calidad de vida de la persona durante ese año. El "peso" o factor de ponderación de la calidad de un año de vida (utilidad), puede ir desde el valor 0 (la muerte o un estado equivalente) hasta el valor 1 (que indica la salud perfecta). Las utilidades empleadas en el modelo, para los estados SLP y PE (Tabla 1) se tomaron de un estudio realizado en el Reino Unido, en 21 pacientes con LF del *Leukemia Care Group*, a los que se administró el instrumento EQ-5D<sup>[17]</sup>.

### Horizonte temporal

El horizonte temporal (la duración de la simulación) del caso básico fue de 10 años, conforme al tiempo Medio de supervivencia del LF, que se estima entre los 8 y los 12 años<sup>[1,18]</sup>.

### Perspectiva del análisis

El estudio se hizo desde la perspectiva del SNS, considerando únicamente los costes directos sanitarios hospitalarios relacionados con la enfermedad.

### Estimación de los costes

La estimación de los costes de una enfermedad tratada con un determinado fármaco se hace mediante la identificación y cuantificación de los recursos sanitarios que conlleva y asignando a los recursos unos determinados costes unitarios. De este modo, se estimaron los costes medios para un paciente tipo con LF no tratado previamente. Los costes de los recursos sanitarios utilizados en el modelo se presentan en euros (€) del año 2008 (Tabla 2).

Se analizaron cuatro tipos de costes para los esquemas con y sin rituximab: (i) costes por la adquisición de los tratamientos; (ii) costes por la adquisición de los tratamientos concomitantes; (iii) costes por la administración intravenosa; (iv) costes por consultas, analíticas y otras pruebas en el estado SLP y, finalmente, (v) coste de los tratamientos consiguientes a la progresión, en el estado PE (en la Tabla 1 se describen en detalle los supuestos aceptados respecto a la utilización de los diferentes recursos).

Para calcular los costes de adquisición, se utilizaron los precios de venta del laboratorio (PVL)<sup>[19]</sup>. Se consideró una superficie corporal media de 1,7 m<sup>2</sup>, valor que se estimó de acuerdo con los datos estadísticos del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre la talla y el peso de los españoles<sup>[20]</sup> como promedio de los resultados obtenidos con varias fórmulas *ad hoc*<sup>[21]</sup>. Las pautas posológicas de los tratamientos estudiados fueron las recomendadas en la ficha técnica de rituximab<sup>[4]</sup> y en los ensayos clínicos<sup>[9-13]</sup>, así como las recomendadas por la Fundación Española de Hematología y Hemoterapia (FEHH)<sup>[22]</sup> y otras sociedades médicas<sup>[23]</sup> (Tabla 1). Puesto que prednisona no se comercializa en España, se optó por tomar el precio de prednisona en el esquema MCP, dado que la primera es un metabolito de ésta y que las dosis son equivalentes.

Para calcular los costes de la administración intravenosa de rituximab y la quimioterapia, se consideró

que ambos esquemas se administran en el hospital de día en el 99,4% (95,0%-100%) de los casos, y que excepcionalmente la administración se realiza en el Servicio de Hematología en régimen de hospitalización o en los Servicios de Oncología Médica o Hematología (0,6%; 0,0%-5,0%) tal y como se recoge en una publicación anterior<sup>[24]</sup>. De acuerdo con dicha publicación, la duración de la perfusión intravenosa de rituximab sería de unos 183 minutos (138-270 minutos).

Para evitar el doble recuento de costes, ya que el coste del hospital de día o el de la estancia en el Servicio de Hematología/Oncología comprende los costes de los medicamentos, de las pruebas, de los materiales y los de personal, éstos se sustrajeron del coste total del hospital de día o del Servicio. En consecuencia, se consideró que el coste por farmacia es el 4,2%, el coste por pruebas el 7,4%, el de suministros el 5,5%, y que el de personal facultativo supone el 21,3% del coste de la estancia en el hospital<sup>[25]</sup>. Por tanto, al coste de la administración en el hospital de día o en el Servicio de Hematología/Oncología, se le sustrae en total aproximadamente un 35% del mismo, por lo que se computa sólo el 65%<sup>[25]</sup>.

Los diluyentes que deben utilizarse se obtuvieron de la ficha técnica de rituximab<sup>[4]</sup> y de las recomendaciones de la FEHH para CVP (Tabla 1).

Respecto al tiempo que dedica la enfermera a preparar, instaurar y vigilar la perfusión intravenosa, se asumió que, conforme a la estimación de un consenso español de 1997, emplearía 3 minutos en preparar la medicación, 2 minutos en instaurar el tratamiento y 1 minuto de vigilancia por cada 15 minutos de perfusión<sup>[26]</sup>.

Los costes unitarios de los recursos sanitarios se obtuvieron de varias fuentes (Tabla 2): (i) los de adquisición de los medicamentos, a partir de la Base de Datos de Medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos<sup>[19]</sup>; (ii) el coste del hospital de día, a partir de los precios públicos de 6 Comunidades Autónomas<sup>[27-32]</sup>; y, finalmente, (iii) el coste del ingreso en el Servicio de Hematología/Oncología, de las consultas externas en Oncohematología, de las pruebas analíticas (hemograma con fórmula leucocitaria, enzimas hepáticas, lactato

**Tabla 2.** Costes unitarios de los recursos sanitarios (€ de 2008) empleados en el modelo farmacoeconómico.

Recurso (cantidad)	Coste (€)	Referencia
<b>Medicamentos*</b>		
Rituximab (2 viales de 100 mg)	569,43	20
Rituximab (1 vial de 500 mg)	1.344,63	20
Mitoxantrona (1 vial de 20 mg)	122,08	20
Clorambucilo (50 comprimidos de 2 mg)	3,37	20
Ciclofosfamida (1 vial de 1000 mg)	5,37	20
Vincristina (1 vial de 1 mg)	9,41	20
Prednisolona (30 comprimidos de 5 mg)**	1,95	20
Doxorubicina (1 vial de 50 mg)	35,68	20
Prednisona (30 comprimidos de 30 mg)	4,45	20
Etopósido (1 vial de 200 mg)	22,47	20
Interferón alfa-2a (6 jeringas de 4,5 millones de unidades)	178,42	20
Paracetamol (20 comprimidos de 500 mg)	0,75	20
Difenhidramina clorhidrato (20 comp. de 50 mg)	3,65	20
Ondansetrón (5 ampollas de 8 mg)	58,20	20
Ranitidina (28 comprimidos de 300 mg)	13,17	20
Cloruro sódico 0,9% (1 bolsa de 100 mL)	1,84	20
Dextrosa 5% (1 bolsa de 100 mL)	1,86	20
Dextrosa 5% (12 bolsas de 500 mL)	18,84	20
<b>Tratamientos después de PE</b>		
Quimioterapia	2.122,79	20, Panel
Rituximab en monoterapia	9.991,42	20, Panel
Rituximab + quimioterapia	20.943,13	20, Panel
Radioterapia	1.997,37	20, Panel
Trasplante alogénico de médula ósea	39.765,84	20, Panel
Trasplante autólogo de médula ósea	20.617,78	20, Panel
Rituximab + trasplante de médula ósea	30.609,18	20, Panel
Quimiorradioterapia	4.234,59	20, Panel
Mantenimiento con interferón	1.034,48	20, Panel
<b>Otros recursos sanitarios</b>		
Hospital de día (1 día)	156,14 (135,36-187,37)	27-32
Estancia en el Servicio de Hematología (1 día)	428,15 (211,28-1.159,00)	5
Hora laboral de enfermera (1 hora)	18,34 (16,18-21,48)	5
Consulta externa (Oncohematología) (1)	120,42 (26,72-427,68)	5
Hemograma con fórmula leucocitaria (1)	11,43 (2,73-16,81)	5
Enzimas hepáticas (1)	3,45 (0,50-10,67)	5
Lactato deshidrogenasa sérica (1)	3,47 (1,06-8,49)	5
Urea (1)	2,44 (0,58-5,96)	5
Creatinina (1)	2,18 (0,32-5,96)	5
Beta 2 – microglobulina (1)	32,93 (26,77-43,26)	5
TAC (1)	217,48	5
Biopsia de médula ósea (1)	123,23 (73,34-146,67)	5
<i>Abreviaturas:</i> PE: progresión de la enfermedad; PVL: precio de venta del laboratorio; TAC: tomografía axial computerizada. * Precio de venta al público más 4% del IVA (PVPiva); el precio de venta del laboratorio (PVL) se calculó de la forma siguiente: $PVL = PVPiva / 1,561083$ (para $PVL \leq 91,63$ €) y $PVL = (PVPiva/1,04) - 45,91$ (para $PVL > 91,63$ €). ** No se comercializa actualmente.		

deshidrogenasa sérica, urea, creatinina, beta 2 microglobulina), de la tomografía axial computarizada, de la biopsia de médula ósea y de la hora laboral de la enfermera/ATS, se obtuvieron de una base de datos de costes sanitarios españoles<sup>[5]</sup>.

La utilización de recursos en el estado de SLP (consultas, analíticas y otras pruebas), se obtuvo de un estudio español<sup>[33]</sup> y la estimación de los tratamientos oncológicos en el paciente que pasa al estado de PE, mediante una publicación anteriormente citada.

### Análisis de sensibilidad

El caso básico del análisis fue determinístico y se tomaron los valores medios de la utilización de los recursos, de los costes unitarios y de las utilidades. Para comprobar la estabilidad de los resultados y la consistencia de las estimaciones efectuadas, se hicieron análisis simples unifactoriales para los valores mínimos y máximos de las siguientes variables: (i) valores mínimos y máximos de los valores de utilidad de los estados SLP y PE; (ii)  $\pm 50\%$  de la tasa de mortalidad a partir de la progresión de la enfermedad; (iii)  $\pm 50\%$  del coste de la administración de rituximab; (iv) tasa de descuento anual de costes y utilidades: en lugar del 3,5% recomendado por el *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) del Reino Unido<sup>[34]</sup> se aplicaron el 1,5% y el 6,0%; (v) el horizonte temporal (10 años en el caso básico) se varió para determinar el impacto que éste ejerce en los resultados globales del modelo y (vi) se modificó la duración estimada del efecto del tratamiento a 30 y 45 meses (Tabla 1).

También se hizo un análisis de sensibilidad probabilístico de Monte Carlo, conforme a la recomendación del NICE del Reino Unido<sup>[34]</sup>. Las variables consideradas en la simulación de Monte Carlo fueron los costes y las utilidades de los estados SLP y PE, así como el aumento de la mortalidad debida a la progresión, para las que se asumieron distribuciones beta, como una aproximación a las distribuciones log-normal de los costes y a las distribuciones normales de las utilidades y el exceso de mortalidad en PE<sup>[35]</sup>. Para tener en cuenta la incertidumbre de los valores medios estimados de los parámetros de la

función de Gompertz (lambda y gamma), el análisis de sensibilidad probabilístico se hizo asumiendo una distribución normal de las desviaciones estándar de estos parámetros. Por otra parte, los valores elegidos al azar se correlacionaron mediante la descomposición de Cholesky, de acuerdo con el método propuesto por Briggs<sup>[36]</sup>. Para asegurar la estabilización de las desviaciones estándar se hicieron 1.000 iteraciones en cada simulación, para diversos horizontes temporales.

## Resultados

### Análisis de costes

En el caso básico del análisis determinístico, el coste medio por paciente tratado con R-CVP fue de 33.659 € y de 25.573 € en el grupo de CVP, con un coste incremental con R-CVP de 8.086 €. En el grupo de R-CVP hubo costes mayores y menores que con CVP en los estados SLP y PE, respectivamente. El mayor coste del estado PE en los pacientes tratados con CVP se debió fundamentalmente al hecho de que con CVP la tasa de progresión o recaída fue mayor que con R-CVP (Tabla 3).

Los costes incrementales con R-MCP, R-CHOP y R-CHVP+I, en comparación con los esquemas de quimioterapia sola, fueron de 6.868 €, 7.610 € y 5.562 €, respectivamente (Tabla 3).

### Análisis de beneficios

Sin embargo, en el caso básico, la supervivencia fue más prolongada con R-CVP (6,66 años de vida) que con CVP (5,86 años de vida) (0,796 años de vida ganados, AVG, con R-CVP) y también se prolongaron los años de vida ajustados por su calidad (AVAC): 4,81 y 4,01 AVAC, respectivamente (0,79 AVAC ganados con R-CVP) (Tabla 3).

Con R-MCP se ganaron, en comparación con los esquemas de quimioterapia sola, 1,08 AVG y 1,13 AVAC. Otro tanto ocurrió con R-CHOP, con 0,93 AVG y 0,97 AVAC adicionales, y con R-CHVP+I, esquema con el que se ganaron 0,65 años de vida y 0,69 AVAC (Tabla 3).

**Tabla 3.** Resultados por paciente del caso básico (análisis determinístico) y del análisis de sensibilidad probabilístico (€ de 2008). Horizonte temporal: 10 años.

Ítem	R-CVP frente a CVP					
	Determinístico			Probabilístico		
	R-CVP	CVP	Diferencia	R-CVP	CVP	Diferencia
Años de vida						
En SLP	3,685	2,068	1,617	3,232	1,676	1,556
En PE	2,978	3,799	-0,821	4,663	5,005	-0,342
En total	6,663	5,867	0,796	7,895	6,681	1,214
Años de vida ajustados por su calidad (AVAC)						
En SLP	2,967	1,665	1,302	2,601	1,349	1,252
En PE	1,841	2,348	-0,507	2,885	3,097	-0,212
En total	4,808	4,013	0,795	5,486	4,446	1,040
Costes totales	33.659	25.573	8.086	28.076	19.859	8.217
Coste por año de vida ganado			10.158			6.768
Coste por ganar un AVAC			10.171			7.901

Ítem	R-MCP frente a MCP					
	Determinístico			Probabilístico		
	R-MCP	MCP	Diferencia	R-MCP	MCP	Diferencia
Años de vida						
En SLP	5,526	3,068	2,458	6,822	3,705	3,117
En PE	1,921	3,294	-1,373	3,763	4,524	-0,761
En total	7,447	6,362	1,085	10,585	8,229	2,356
Años de vida ajustados por su calidad (AVAC)						
En SLP	4,448	2,470	1,978	5,487	2,980	2,507
En PE	1,187	2,036	-0,849	2,329	2,800	-0,471
En total	5,635	4,506	1,129	7,816	5,780	2,036
Costes totales	31.225	24.357	6.868	28.185	19.866	8.319
Coste por año de vida ganado			6.330			3.530
Coste por ganar un AVAC			6.083			4.086

Ítem	R-CHOP frente a CHOP					
	Determinístico			Probabilístico		
	R-CHOP	CHOP	Diferencia	R-CHOP	CHOP	Diferencia
Años de vida						
En SLP	5,314	3,200	2,114	4,683	2,940	1,743
En PE	2,041	3,223	-1,182	4,329	4,724	-0,395
En total	7,355	6,423	0,932	9,012	7,664	1,348
Años de vida ajustados por su calidad (AVAC)						
En SLP	4,278	2,576	1,702	3,772	2,368	1,404
En PE	1,261	1,992	-0,731	2,676	2,920	-0,244
En total	5,539	4,568	0,971	6,448	5,288	1,160
Costes totales	31.121	23.511	7.610	27.918	19.156	8.762
Coste por año de vida ganado			8.165			6.500
Coste por ganar un AVAC			7.837			7.553

**Tabla 3 (continuación).** Resultados por paciente del caso básico (análisis determinístico) y del análisis de sensibilidad probabilístico (€ de 2008). Horizonte temporal: 10 años.

Ítem	R-CHVP+I frente a CHVP+I					
	Determinístico			Probabilístico		
	R-CHVP+I	CHVP+I	Diferencia	R-CHVP+I	CHVP+I	Diferencia
Años de vida						
En SLP	5,209	3,685	1,525	4,611	3,346	1,265
En PE	2,092	2,958	-0,866	4,355	4,639	-0,284
En total	7,301	6,643	0,658	8,966	7,985	0,981
Años de vida ajustados por su calidad (AVAC)						
En SLP	4,194	2,966	1,227	3,711	0,224	1,018
En PE	1,293	1,828	-0,535	2,692	2,867	-0,175
En total	5,487	4,794	0,693	6,404	0,463	0,843
Costes totales	33.614	28.052	5.562	32.450	27.112	5.338
Coste por año de vida ganado			8.453			5.441
Coste por ganar un AVAC			8.026			6.332

*Abreviaturas:* AVAC: años de vida ajustados por su calidad; CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona; CHVP+I: ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido, prednisona e interferón alfa-2b; CVP: ciclofosfamida, vincristina, prednisona; MCP: mitoxantrona, cloram-bucilo, prednisona; PE: progresión de la enfermedad; R: rituximab; SLP: supervivencia libre de progresión.

### Coste-utilidad incremental

En el caso básico, en comparación con CVP, el coste por AVG con R-CVP fue de 10.158 € y el coste de ganar un AVAC fue de 10.173 € (Tabla 3). El coste por AVG con R-MCP fue de 6.330 € y de 6.083 € el coste de ganar un AVAC. Con R-CHOP fueron 8.165 € y 7.837 €, respectivamente. Finalmente, con R-CHVP+I el coste fue de 8.453 € y 8.026 €, respectivamente (Tabla 3).

### Análisis de sensibilidad

En la Tabla 3, se indican los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico. Como puede observarse, en todos los casos los valores del coste por AVAC ganado se mantienen en un rango ajustado, lo que evidencia la robustez del modelo y de sus conclusiones.

En todos los supuestos de análisis simple unifactorial, se confirmó la estabilidad del caso básico (Tabla 4). Las variables que mostraron mayor sensibilidad al cambio fueron el horizonte temporal y la duración estimada del efecto del tratamiento (Tabla 4).

### Discusión

De acuerdo con los resultados del modelo, el tratamiento con los esquemas R-CVP, R-MCP, R-CHOP y R-CHVP+I es coste-efectivo en los pacientes con linfoma folicular no tratado previamente, en comparación con los esquemas sin rituximab.

En la valoración de estos resultados debemos considerar, en primer lugar, que se trata de un modelo teórico (que es, por definición, una simulación simplificada de la realidad). El modelo, no obstante, está basado en los resultados de ensayos clínicos aleatorizados que confirmaron la mayor eficacia de los esquemas con rituximab<sup>[9-13]</sup>.

La estimación de los costes se hizo a partir de fuentes españolas (las recomendaciones de la Fundación Española de Hematología y Hemoterapia, una base de datos de costes sanitarios españoles y trabajos publicados, lo que justifica la aplicabilidad de los resultados al entorno sanitario español.

Debido a la ausencia de datos españoles, algunas asunciones del modelo tuvieron que basarse en datos del Reino Unido. En primer lugar, el aumento de la mortalidad debido a la progresión de la enfermedad,

**Tabla 4.** Análisis de sensibilidad del modelo determinístico del tratamiento del linfoma folicular avanzado no tratado previamente. Coste por AVAC ganado con el esquema de rituximab (€ de 2008).

Escenarios	Asunciones	R-CVP/CVP (€)	R-MCP/MCP (€)	R-CHOP/CHOP (€)	R-CHVP+I/ CHVP+I (€)
Caso básico	–	10.171	6.083	7.837	8.026
Análisis de sensibilidad					
Utilidad de los estados de salud SLP/PE					
mínima	0,56/0,28	11.960	6.925	8.924	9.096
máxima	1,00/0,84	8.112	5.267	6.791	6.973
Tasa de mortalidad mensual a partir de PE					
mínima	-50%	10.116	4.997	7.273	7.528
máxima	+50%	10.297	6.583	8.100	8.268
Coste de la administración de rituximab					
mínimo	-50%	9.616	5.679	7.494	7.964
máximo	+50%	10.727	6.480	8.181	8.100
Tasa de descuento anual para costes y utilidades					
mínimas	1,5%	8.985	5.032	6.592	6.713
máximas	6,0%	11.795	7.535	9.563	9.861
Horizonte temporal umbral del modelo	5 años	23.419	22.431	27.578	29.936
Duración del efecto del tratamiento	30 meses	20.631	17.604	20.301	20.145
	45 meses	15.130	11.795	13.928	13.893

Abreviaturas: AVAC: años de vida ajustados por su calidad; CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona; CHVP+I: ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido, prednisona e interferón alfa-2b; CVP: ciclofosfamida, vincristina, prednisona; MCP: mitoxantrona, cloram-bucilo, prednisona; PE: progresión de la enfermedad; R: rituximab; SLP: supervivencia libre de progresión.

se estimó a partir de la base de datos del *Scotland and Newcastle Lymphoma Group* (SNLG)<sup>[8]</sup>, que incluye a 65 pacientes que fueron tratados con el esquema CVP o similares. En segundo lugar, las utilidades empleadas en el modelo, se tomaron de un estudio realizado en el Reino Unido, en 21 pacientes con linfoma folicular del *Leukemia Care Group*, a los que se administró el instrumento EQ-5D(17). A este respecto, debe comentarse que, aunque las preferencias por los estados de salud pueden variar entre distintos países, debido a los factores culturales<sup>[37]</sup> este riesgo es menor cuando se comparan países de similar nivel socioeconómico.

Para intentar minimizar las limitaciones del modelo, en el caso básico se tomaron premisas conservadoras y valores medios, y se hicieron análisis de sensibilidad simples unifactoriales y simulaciones de Monte Carlo, que en todos los casos confirmaron la estabilidad de las premisas consideradas en el caso básico. No obstante, debe tenerse en cuenta que el horizonte temporal es una variable sensible, especialmente cuando se consideran horizontes temporales inferiores a 4 años (Tabla 4). A este respecto, debe comentarse que la esperanza de vida de los pacientes con linfoma folicular se sitúa entre los 8 y los

12 años<sup>[1,18]</sup> por lo que los resultados del caso básico serían aplicables a la mayoría de los pacientes de la población diana.

No se ha identificado ningún otro estudio publicado del coste-efectividad del tratamiento de primera línea del linfoma folicular con los esquemas comparados.

Los resultados de este análisis farmacoeconómico deberían confirmarse en ensayos clínicos pragmáticos y aleatorizados, en los que se comparasen directamente la eficacia, las utilidades, la tolerancia y el consumo de recursos sanitarios de las alternativas terapéuticas evaluadas. Mientras tanto, de acuerdo con los resultados del modelo, puede concluirse que la adición de rituximab a cualquiera de los tres esquemas de quimioterapia evaluados aumenta la esperanza de vida ajustada por su calidad, y constituye un tratamiento coste-efectivo en los pacientes con linfoma folicular avanzado.

## Conclusiones

Las opciones de tratamiento del LF en primera línea son muy variables, incluyendo diferentes es-

quemias quimioterápicos, como CVP, CHOP, MCP, CHVP+I. Este estudio demuestra que la adición de rituximab a los esquemas quimioterápicos más frecuentemente utilizados constituye una alternativa coste-efectiva, con independencia del esquema de combinación empleado.

## Financiación y conflicto de interés

Este estudio ha sido financiado por Roche España, S.A. Los autores declaran que han recibido honorarios de Roche por sus labores de asesoría.

## Bibliografía

- Gómez Codina J. Linfomas B y T. Biología, clínica y tratamiento. Madrid: Nova Sidonia, 2002.
- Centro Nacional de Epidemiología. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005.
- Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin Lymphoma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1087-97
- Resumen de las características del producto: Mabthera 100 mg (rituximab). Roche, 2003.
- Análisis y desarrollo de los GRDs en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/anaDesarrolloGDR.htm>. Última visita 27/03/09
- Rubio-Terrés C, Sacristán JA, Badía X, et al. por el Grupo ECOMED. Métodos utilizados para realizar evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clín (Barc)* 2004; 122: 578-83
- Rubio-Terrés C, Echevarría A. La herramienta clave: modelos de Markov. *Pharmacoeconomics – Spanish Research Articles* 2006; 3 (Suppl 2): 71-78
- Ray JA, Carr E, Geary U. Cost-effectiveness of the addition of rituximab to first-line chemotherapy treatment regimens in patients with advanced follicular lymphoma in the UK. *Value in health* 2008; 11 (6):A343. Abs EE6.
- Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417-23.
- Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 1;26(28):4579-86.
- Herold M, Haas A, Srock S, et al.; East German Study Group Hematology and Oncology Study. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):1986-92.
- Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005 Dec 1;106(12):3725-32.
- Salles G, Mounier N, de Guibert S, et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood*. 2008 Dec 15;112(13):4824-31.
- Weinstein MC, McCabe C, Hornberger J, et al. A Report of the ISPOR Health Science Committee – Task Force on Good Research Practices – Modeling Studies. Disponible en URL: <http://www.ispor.org/workpaper/healthscience/TFModeling.asp> (consulta: febrero de 2007)
- Winkel M. Statistical life-time models. Oxford: University of Oxford, 2006. Disponible en URL: [http://www.stats.ox.ac.uk/~winkel/bs3b06\\_11-6.pdf](http://www.stats.ox.ac.uk/~winkel/bs3b06_11-6.pdf) (consulta: octubre de 2008)
- Datos de mortalidad en España. Año 2006. Disponible en URL: <http://www.mortality.org/> (consulta: febrero de 2008)
- Appendix I. Low grade lymphoma utility study report. En: Gyldmark M, Creeden J, Aultman R, et al. MabThera (Rituximab) cost-utility model for first-line treatment of indolent non-Hodgkin's lymphoma. F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, 24 de febrero de 2005
- Horning SI. Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Sem Oncol* 1993; 20: 75-88
- Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en URL: <http://www.portalfarma.com/home.nsf> (consulta: abril de 2008)
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Talla y peso medios de los españoles (año 2001). Disponible en URL: [http://www.msc.es/gl/estadEstudios/estadisticas/docs/Cap\\_1\\_1\\_Poblaci\\_n.xls#Talla y peso](http://www.msc.es/gl/estadEstudios/estadisticas/docs/Cap_1_1_Poblaci_n.xls#Talla y peso)!A1 (consultado: enero de 2007)
- Semergen. Calculadora para la estimación de la superficie corporal media según el peso y la talla medios. Disponible en URL: <http://www.semergen.es/semergen2/cda/documentos/calculadoras/ahcalc.htm> (consultado: enero de 2008)
- Batlle M, Besses C, Rodríguez L, et al. En: Ribera JM, Salinas R (Eds). Pautas de quimioterapia en hemopatías malignas. Madrid: Fundación Española de Hematología y Hemoterapia/ Acción Médica, 2004
- Gel-Tamo. Grupo Español de Linfomas / Trasplante Autólogo de Médula Ósea. Estudio randomizado con rituximab y trasplante de células progenitoras de sangre periférica en pacientes con linfoma folicular en recaída (1999). Disponible en URL: <http://www.grupos.unican.es/geltamo/Protocolos/Rit-Rituximab.doc> (consulta: enero de 2007).
- Grupo de Farmacoeconomía del Linfoma Folicular. Análisis farmacoeconómico de rituximab en el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con linfoma folicular. *Farm Hosp* 2008; 32 (1):25-34.
- INSALUD. Proyecto coste por proceso. Hospitales INSA-LUD. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1995.
- Azanza JR, Cameán M, Cercós AC, et al. Consenso sobre el diseño de un modelo farmacoeconómico útil para la valoración de antibióticos parenterales de uso hospitalario. *Rev Esp Farmacoeconomía* 1997; 3: 35-49
- Decreto 34/2006 de 19 de abril, por el que se establecen los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de los centros dependientes del Servicio de Salud del Principado de Asturias. Boletín Oficial del Principado de Asturias, N° 105, 9 de mayo de 2006: 9353-8.
- Resolución de 16-01-2006, del Sescam, sobre precios a aplicar por sus centros sanitarios a terceros obligados al pago o a los

- usuarios sin derecho a asistencia sanitaria. Diario Oficial de Castilla La Mancha, N° 19, 26 de enero de 2006: 1365-7.
29. Orden SLT/483/2005, de 15 de diciembre, por la que se regulan los supuestos y conceptos facturables y se aprueban los precios públicos correspondientes a los servicios que presta el Instituto Catalán de la Salud. Diario Oficial de la Generalidad de Cataluña, N° 4540, de 30 de diciembre de 2005: 43584.
  30. Decreto 272/2005, de 27 de diciembre, por el que se establecen y regulan los precios públicos correspondientes a los servicios sanitarios del Servicio Extremeño de Salud. Diario Oficial de Extremadura, N° 150, de 31 de diciembre de 2005: 18342-65.
  31. Decreto 83/2004, do 15 de abril, polo que se establecen as tarifas dos servizos sanitarios prestados nos centros dependentes do Servizo Galego de Saúde e nas fundacións públicas sanitarias. Diario Oficial de Galicia, N° 85, de 4 de mayo de 2004: 6235-49
  32. Resolución 62/2006, de 13 de enero, del Director Gerente del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, por la que se actualizan las tarifas por prestación de servicios en los centros y establecimientos asistenciales del Servicio Navarro de Salud. Boletín Oficial de Navarra, N° 45, de 14 de abril de 2006. Disponible en URL: <http://www.cfnavarra.es/bon/064/f0603002.htm> (consulta: enero de 2007)
  33. López Sánchez R. Linfoma folicular avanzado. Eficacia de la quimioterapia IAPVP-16 y resultados del autotrasplante hematopoyético. Barcelona: Universidad Autónoma, 2003.
  34. NICE. Guide to the methods of technology appraisal. London: National Institute for Clinical Excellence, April 2004.
  35. Vose D. Risk analysis. A quantitative guide. Chicester: John Wiley & Sons, 2000.
  36. Briggs A. Parametric survival models and decision models. Relating continuous hazards to discrete-time transition probabilities. Disponible en URL: [http://www.herc.ox.ac.uk/downloads/supp\\_courses/parametricmodels/ABW151004](http://www.herc.ox.ac.uk/downloads/supp_courses/parametricmodels/ABW151004) (consulta: febrero de 2007)
  37. Guideline for the economic evaluation of health technologies: Canada (3rd edition). Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2006

---

Correspondencia: *Antonio Castro Gómez*. Roche Farma SA.  
Correo electrónico: [antonio\\_jesus.castro@roche.com](mailto:antonio_jesus.castro@roche.com)