

Eficiencia de los fármacos de origen biotecnológico en el marco terapéutico actual, según los estudios farmacoeconómicos disponibles

Juan Luís Saucedo Figueredo¹, Susana Clemente Bautista², Luís Mendarte Barrenechea³, José Bruno Montoro Ronsano⁴

1 Farmacéutico Residente II; 2 Farmacéutica Adjunta; 3 Farmacéutico Adjunto;

4 Farmacéutico Adjunto, Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

Resumen

Objetivo: El objetivo de este estudio consiste en identificar y describir la información disponible en la literatura científica relativa al análisis de fármacos biotecnológicos, así como definir un baremo coste-beneficio que permita una clasificación de los fármacos biotecnológicos en función de su eficiencia.

Métodos: Se realizó una búsqueda en MEDLINE (PubMed), mediante el cruce de los términos *life*, *year*, y *saved*, de los estudios farmacoeconómicos que evaluaran los fármacos biotecnológicos expresando los resultados en años de vida ganados (AVG) o años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC). Se analizaron dichos resultados adoptando un valor umbral límite de 30.000 € - 45.000 €/AVG y/o AVAC y caracterizando el impacto farmacoeconómico de cada fármaco en cada cuadro clínico.

Resultados: Se encontraron 42 estudios, que hacían referencia a 17 de los 77 fármacos biotecnológicos buscados, de los cuales 11 eran vacunas. Los estudios fueron mayoritariamente estadounidenses, con un 50%; se realizaron en un 40% en población pediátrica; en el 67% sólo se recogían costes directos; y en la mayoría se aplicaban una tasa de descuento del 3%-5%. De las 64 situaciones clínicas evaluadas a través de los estudios se observó cómo en una situación el fármaco reduce costes (< 0 €/AVG), en 51 es altamente coste-efectivo ($0 - 30.000$ €/AVG), en uno es coste-efectivo ($30.000 - 45.000$ €/AVG) y en 11 casos es dudosamente coste-efectivo (> 45.000 €/AVG).

Conclusiones: No obstante la favorable calificación global obtenida, en términos de coste-efectividad, de los fármacos biotecnológicos, el número de estudios farmacoeconómicos y la cantidad de fármacos evaluados es baja, lo cual dificulta su adecuada categorización. La inexistencia de datos universales impide una adecuada toma de decisión respecto del posicionamiento de los fármacos biotecnológicos en el contexto terapéutico de nuestro sistema de salud, por lo que la necesidad de que se realicen más estudios farmacoeconómicos que evalúen dichos fármacos según costes/AVG o AVAC es esencial.

Palabras clave: Fármacos biotecnología, años de vida ganados, años de vida ganados ajustados a calidad, eficiencia.

Abstract

Objective: The aim of this study was to identify and describe the information available in scientific literature of biotechnological drug analysis, as well as to define a cost-benefit scale which allows a classification of biotechnological drugs based on their efficiency.

Methods: A search was conducted in MEDLINE (PubMed), crossing the terms "life", "year", and "saved", of the pharmacoeconomics studies which evaluated biotechnological drugs expressing the results in life years saved (LYS) or quality adjusted life years saved (QALY). These results were analyzed adopting a threshold limit value of 30000€-45000€/LYS and/or QALY and characterizing the pharmacoeconomic impact of each drug in each clinical situation.

Results: Forty-two studies were found. They referred to 17 of 77 searched biotechnological drugs, of which 11 were vaccines. The majority (50%) of the studies were American and the 40% were carried out in pediatric population. In 67% of the studies the direct costs were only considered and in the majority of them a 3-5% discount rate was employed. Of the 64 evaluated clinical situations through the studies, it was observed as in 1 situation the drug reduces costs (< 0€/LYS), in 51 is highly cost-effective (0 - 30000€/LYS), in 1 is cost-effective (30000 - 45000€/LYS) and in 11 cases is doubtfully cost-effective (>45000€/LYS).

Conclusions: Despite the favorable global qualification of biotechnological drugs obtained in terms of cost-effectiveness, the number of pharmacoeconomics studies and the amount of evaluated drugs are low, which makes a suitable categorization difficult. The nonexistence of universal data prevents a suitable decision with regards to the place of biotechnological drugs in the therapeutic setting of our National Health System. This is the reason why further pharmacoeconomic studies are required to evaluate these drugs on the basis of costs/LYS or QALY.

Key words: Biotechnological drugs, life year saved (LYS), quality adjusted life years saved (QALY), efficiency.

Introducción

La biotecnología agrupa a toda aquella técnica que emplea a los organismos vivos o algunos de sus componentes para hacer o modificar productos, mejorar plantas o animales, o desarrollar microorganismos para usos específicos^[1]. Entre los productos desarrollados mediante biotecnología están los fármacos biotecnológicos, constituidos por proteínas expresadas y producidas con métodos de ingeniería

genética y tecnología de recombinación de ADN, pero también anticuerpos monoclonales producidos por tecnología de hibridación, vectores (virus, moléculas lipídicas) para la transferencia genética, fragmentos de anticuerpos, moléculas antisentido y vectores lipídicos para la formulación de fármacos^[2,3].

A partir de la aprobación para uso médico de la primera proteína recombinante (insulina) hace algo más de 21 años, el número de fármacos de origen recombinante registrados en alguna región del mundo

excede de 100^[4], y el número de fármacos en desarrollo es de cerca de 500^[5]. En 2006, los fármacos recombinantes experimentaron un incremento de ventas, en EEUU, del 20%, muy superior al registrado por los fármacos convencionales, que fue del 8%. A pesar de que los fármacos biotecnológicos representan únicamente el 15% del total de fármacos, se espera un incremento para los próximos años (18%)^[6]. Además, se considera que el 57,9% de los nuevos fármacos biotecnológicos aportarán avances terapéuticos, frente al 37,5% de los fármacos convencionales^[2]. Si se estratifica por las diferentes áreas terapéuticas, es en la oncología donde van dirigidos la mayoría de los futuros fármacos biotecnológicos; un 18% de los fármacos oncológicos aprobados en el periodo 1990-2005 tienen origen biotecnológico, por encima del resto^[1].

Los fármacos biotecnológicos tienen, en la actualidad, una gran diversidad de indicaciones, dirigidas principalmente al tratamiento de enfermedades graves o crónicas para las que hace pocos años no se disponían de tratamientos eficaces^[2]. La complejidad de los procesos de investigación, desarrollo y fabricación de los fármacos biotecnológicos hace que los costes sean considerablemente más altos que los de los medicamentos tradicionales^[2,3]. Todo ello contribuye a que el gasto farmacéutico de los hospitales, debido al uso de dichos fármacos, sea superior al 10%, incluso cuando el número de productos empleados sea reducido^[1].

El aumento del gasto, junto con la limitación de los recursos disponibles, crea la necesidad de llevar a cabo análisis farmacoeconómicos de los fármacos biotecnológicos^[1-3].

El objetivo de este estudio consiste en identificar y describir la información disponible relativa al análisis de fármacos biotecnológicos a través de una revisión sistemática de la literatura científica, así como definir un baremo coste-beneficio que permita una clasificación de los fármacos biotecnológicos en función de su eficacia.

Material y método

La detección y selección de originales se ha realizado a través de múltiples búsquedas repetidas en la base de datos MEDLINE (PubMed) (intervalo marzo

de 2002-diciembre de 2007) de los artículos de lengua inglesa y española con cada uno de los diferentes productos biotecnológicos. En la tabla adjunta se recogen los productos biotecnológicos investigados clasificados según la clasificación anatómica (Tabla 1). Las búsquedas se han realizado según la denominación común inglesa utilizada en la base de datos MEDLINE, cruzando el nombre del producto con los términos *life*, *year* y *saved*, y sin otras restricciones que el intervalo de estudio. De los artículos encontrados se seleccionaron solamente aquellos trabajos que consistían en estudios farmacoeconómicos originales y que presentaban resultados expresados como costes por año de vida ganado (AVG) o años de vida ajustados a calidad de vida (AVAC). Además, se revisaron las referencias de los artículos seleccionados por si pudiera haber algún artículo que fuera de interés.

Se recogieron sistemáticamente los siguientes datos: nombre del autor, país y año de publicación; fármaco, posología, duración de tratamiento, enfermedad, tipo de población, tipo de estudio farmacoeconómico, diseño del estudio, efectos, horizonte temporal del estudio, tipo de costes (directos y/o indirectos), tasa de descuento, análisis de sensibilidad y resultados. La recogida de resultados se realizó por duplicado por dos autores por separado. En caso de duda, los datos se pusieron en común entre todos los autores para dirimir las diferencias.

De los resultados obtenidos en cada estudio, se tomó el valor resultante relatado como resultado del estudio en coste/AVAC en la moneda y año de estudio. Para el cálculo y equiparación de los diferentes estudios se utilizó el valor de cambio medio a euros de 2007. Estos valores se relativizaron al valor umbral límite de 30.000 €-45.000 €/ AVG y/o AVAC proporcionado por la literatura^[7], que se considera el umbral límite para adoptar nuevas tecnologías. En este trabajo, se ha adoptado una clasificación del nivel de eficiencia de cada fármaco, consistente en 4 categorías (Tabla 2).

Resultados

El modo de búsqueda sistemática ha permitido detectar y evaluar 42 estudios, con 17 fármacos de origen biotecnológico, para 17 procesos y 64 situa-

Tabla 1: Fármacos de origen biotecnológico potencialmente evaluables

A10A INSULINAS Y ANÁLOGOS	H05AA HORMONAS PARATIROIDES Y ANÁLOGOS
Insulina Humana	Hormona paratiroidea
Insulina Lispro	Teriparatida
Insulina aspart	
Insulina glulisina	J07A VACUNAS ANTIBACTERIANAS
Insulina glargina	Haemophilus influenzae B
Insulina detemir	Vacunas meningocócicas
	Neisseria
A16AB ENZIMAS	Antineumocócicas
Agalsidasa alfa	Antipertusis
Agalsidasa beta	
Idursulfasa	J07B VACUNAS ANTIVÍRICAS
Imiglucerasa	Antihepatitis A
Laronidasa	Antihepatitis B
Galsulfasa	Antihepatitis A y B
	Antivaricela
B01AC ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS	Antirovirus
Abciximab	Papilomavirus
	Influenza
01AD ANTITROMBÓTICOS: ENZIMAS	L01XC ANTICUERPOS MONOCLONALES
Alteplasa	Alemtuzumab
Drotrecogina alfa	Bevacizumab
Reteplasa	Cetuximab
Tenecteplasa	Ibritumumab tiuxetan
	Rutuximab
B01AE INHIBIDORES DE LA TROMBINA	Trastuzumab
Bivalirudina	Palivizumab
Desirudina	
Lepirudina	L03AA FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS
	Filgrastim
B02BD FACTORES DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA	Pegfilgrastim
Eptacog alfa activado	Lenograstim
Nonacog alfa	Sargramostim
Octocog alfa	Molgramostim
Moroctocog alfa	
	L03AB INTERFERONES
B03X OTROS PREPARADOS ANTIANÉMICOS	Interferón alfa 2a
Darbepoetina alfa	Interferón alfa 2b
Eritropoyetina alfa	Interferón beta 1a
Eritropoyetina beta	Interferón beta 1b
	Interferón gamma 1b
G03GA GONADOTROFINAS	Peginterferón α_{2A}
Coriogonadotropina alfa	Peginterferón α_{2B}
Folitropina alfa	
Folitropina beta	L04AA AGENTES INMUNOSUPRESORES SELECTIVOS
Lutropina alfa	Adalimumab
	Anakinra
H01A SOMATOTROPINA Y AGONISTAS	Basiliximab
Somatotropina	Daclizumab
Sermorelina	Efalizumab
	Infliximab
H01AX OTRAS HORMONAS LÓBULO ANTERIOR APÓFISIS Y ANÁLOGOS	Etanercept
Pegvisomant	
	R03DX OTROS PARA ENFERMEDAD OBSTRUCTIVA, USO SISTÉMICO
H04AA HORMONAS GLUCOGENOLÍTICAS	Omalizumab
Glucagón	
	R05CB MUCOLÍTICOS
	Dornasa alfa

Tabla 2. Clasificación del nivel de eficiencia de los fármacos evaluados en este estudio

Categorías	€/AVG
Reducción de coste	< 0/AVG o AVAC
Altamente coste-efectivo	0 - 30.000/AVG o AVAC
Coste-efectivo	30.001 - 45.000/AVG o AVAC
Dudosamente coste-efectivo	> 45.000/AVG o AVAC

ciones clínicas (Tabla 3). Se destaca que 11 de los 17 fármacos son vacunas (65%).

Del total de fármacos biotecnológicos buscados, tan sólo presentan estudios farmacoeconómicos que evalúan sus resultados en coste por AVG y/o AVAC, 17 de los 77, es decir, un 20%.

Los datos recogidos sistemáticamente tras la revisión de los artículos son los siguientes. El 50% de los estudios son estadounidenses; el 26% europeos, y el resto se distribuyen entre Japón, Canadá, Australia, India, Méjico y Colombia. El 40% de la población sobre la que se realizan los estudios es pediátrica. En la mayoría de los estudios se aplican modelos probabilísticos en el análisis de decisión (Markov, Monte Carlo,...). El horizonte temporal del estudio es variable, y puede oscilar desde los 6 meses hasta la esperanza de vida de las personas. El 67% de los estudios tienen en cuenta tan sólo los costes directos, excluyendo, por tanto, los indirectos. La

mayoría de los estudios aplican una tasa de descuento (3%-5%). Veintisiete situaciones clínicas presentan sus resultados como coste/año de vida ganado (AVG), 33 situaciones expresan sus resultados como coste/año de vida ganado ajustado a calidad de vida (AVAC), 4 situaciones muestran sus resultados tanto en coste/AVG como en coste/AVAC.

Los resultados de los estudios se expresan en la moneda utilizada en el estudio correspondiente. La transformación en una única moneda (euros) podría restar o enmascarar información, ya que no sólo se estaría alterando el valor de las cifras, debido a la inflación, sino también datos del entorno socioeconómico del país. Por este motivo, como cada situación clínica queda referenciada en la bibliografía, se puede saber el año en que se ha realizado el estudio y así extrapolar los datos.

Las situaciones clínicas —clasificadas según la tabla de categorías mencionadas anteriormente (Tabla 3)— son las siguientes: en una situación el fármaco reduce costes, en 51 es altamente coste-efectivo, en una es coste-efectivo y en 11 casos es dudosamente-coste-efectivo (Figura 1).

El uso de FVIIar (factor VII activado recombinante) en hemorragia intracerebral a dosis de 80 mcg/kg hasta resolución de sangrado es la única situación clínica en la que se reduce el coste (Tabla 4).

Tabla 3. Relación de fármacos biotecnológicos y enfermedades/procesos encontrados en los artículos revisados

Fármaco	Procesos
Trastuzumab	Cáncer de mama
Rituximab	Linfoma no Hodgkin agresivo
Peginterferón alfa-2b	Hepatitis C crónica
Palivizumab	Prevención de bronquiolitis por VRS en cardiopatas
Vacuna hepatitis A	Profilaxis hepatitis A
Vacuna hepatitis B	Profilaxis hepatitis B
Vacuna hepatitis A/B	Profilaxis hepatitis A/B
Vacuna gripe	Profilaxis gripe
Vacuna neumococo	Profilaxis neumonía/otitis
Vacuna <i>Haemophilus influenza</i> tipo b	Profilaxis meningitis y neumonía
Vacuna varicela zóster	Profilaxis herpes zóster y neuralgia postherpética
Vacuna papilomavirus	Profilaxis cáncer cervical
Vacuna rotavirus	Profilaxis rotavirus
Vacuna meningococo (tetra/monovalente)	Profilaxis meningococo
Vacuna pertussis	Profilaxis tos ferina
Drotrecogina alfa a	Sepsis grave y fallo multiorgánico
Factor VIIa-r	Hemofilia + Inhibidor
Factor VIIa-r	Hemorragia intracerebral

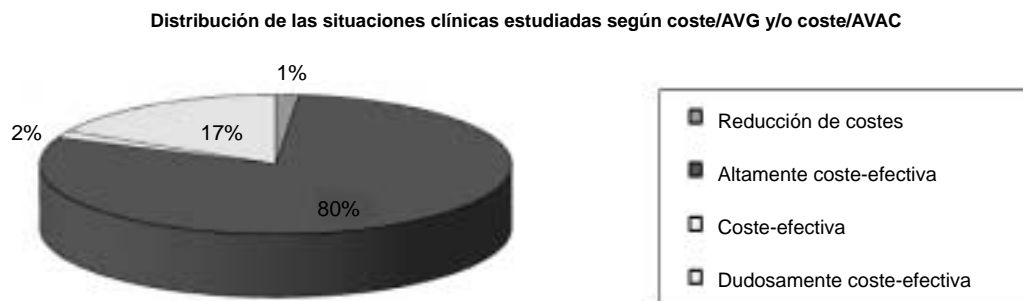


Fig. 1. Distribución de las situaciones clínicas estudiadas según coste/AVG y/o coste/AVAC

Entre las situaciones clínicas descritas altamente coste-efectivas se destaca el empleo de ciertas vacunas en ciertos grupos de riesgo: vacuna de la hepatitis B en población en riesgo de contraer VIH, en niños vietnamita-americanos y en neonatos de madres con HbsAg positivo; vacuna de la hepatitis A en niños de 12-23 meses; vacuna de la hepatitis A/B frente a la vacunación de VHB para profilaxis de hepatitis A en presos y población que acude a clínicas de enfermedades de transmisión sexual (ETS); vacuna de la gripe en niños y en adultos con edad superior a 50 años; vacuna de *Haemophilus influenza* tipo B en niños menores de 2 años; vacuna del papilomavirus en niñas de 12-14 años; vacuna del rotavirus en niños vietnamitas de menos de 5 años de edad; vacuna del meningococo C (monovalente) en pediatría; vacuna antineumocócica en niños y en adultos de edad superior a los 65 años; vacuna de la tos ferina en el total de la población; peginterferón alfa en hepatitis C crónica en adultos con genotipo I; trastuzumab en carcinoma de mama con HER2+; rituximab en linfoma de Hodgkin no agresivo; albúmina en pacientes con shock séptico; drotrecogina alfa activada en pacientes con sepsis grave más fallo multiorgánico; factor VII activado recombinante

(FVIIar) en pacientes hemofílicos y en pacientes con hemorragia intracerebral a dosis de 40 y de 160 mcg/kg hasta resolución de sangrado (Tabla 5).

Como situación coste-efectiva se observa el uso de drotrecogina alfa en pacientes con sepsis grave más fallo multiorgánico (sin clasificación por edad y/o APACHE). Según Angus y cols. sólo sería altamente coste-efectiva si la población diana del estudio fuera mayor de 25 años y con un APACHE de II⁴¹ (Tabla 6).

Por último, entre las situaciones clínicas no coste-efectivas se observa el empleo de trastuzumab en cáncer de mama con sobreexpresión HER2 cuando la duración del tratamiento se prolonga hasta progresión de la enfermedad; palivizumab en profilaxis de VRS en niños con cardiopatías congénitas; la vacuna de la gripe cuando la población diana son niños sin riesgo de 12-17 años; vacuna del rotavirus en niños de menos de 59 meses en EEUU; vacuna del meningococo tetravalente en pediatría; vacuna de varicela-herpes zóster en profilaxis de herpes zóster y neuralgia postherpética en pacientes mayores de 60 años; vacuna antineumocócica en niños de menos de 2 años; vacuna del papilomavirus en mujeres de 26 años (Tabla 7).

Tabla 4. Situaciones clínicas de fármacos biotecnológicos donde se produce un ahorro de costes

Fármaco	Enfermedad	Población	Dosis	TT	PE	Efecto	Resultados
Factor VIIa-r ^[8]	Hemorragia intracerebral	Población general (media 70 años)	80 mcg/kg	Hasta resolución sangrado	Episodio (90 días supervivencia)	Supervivencia (años): 6,12 (sin tratamiento), 7,80 (80)	-1,67 \$/AVG

TT: Tiempo de tratamiento; PE: proyección del efecto.

Tabla 5. Situaciones clínicas de fármacos biotecnológicos altamente coste-efectivas

Fármaco	Enfermedad	Población	Dosis	TT	PE	Efectos	Resultados
Vacuna hepatitis A ^[8]	Profilaxis de la hepatitis A	12-23 meses	Dosis única		Esperanza de vida	Reducción de 87% (Infección), 39% (Muerte)	28.000 \$/AVAC
Vacuna hepatitis B ^[10]	Profilaxis de la hepatitis B	Adultos alto riesgo (que acuden a centros donde asesoran y realizan pruebas de VIH)	3 dosis	(0,1,6 ó 0,2,4 ó 0,1,4 meses)	Esperanza de vida	90% (eficacia vacuna adm. tres dosis)	4.400 \$/AVAC
Vacuna hepatitis B ^[11]	Profilaxis de la hepatitis B	Neonatos de madres con VHBsAg+	3 dosis	(0,6,10 semanas de vida)	Esperanza de vida	100%	48.000 Rs/AVAC
Vacuna hepatitis B ^[12]	Profilaxis de la hepatitis B	Niños y adolescentes (9-18 años) vietnamita-americanos	1, 2 ó 3 dosis		Esperanza de vida	50, 85, 95% (dosis 1º, 2º y 3º)	9.954 \$/AVAC
Vacuna hepatitis A/B ^[13]	Profilaxis de la hepatitis A	Adultos (presos)	1, 2 ó 3 dosis		25-50 años (niveles de anticuerpo VHA)	92, 98 y 99% (dosis 1º, 2º y 3º para VHA después de vacunación de hep A/B)	22.819 \$/AVAC
Vacuna hepatitis A/B ^[14]	Profilaxis de la hepatitis A	Adultos (clínicas ETS)	1, 2 ó 3 dosis		25-50 años (niveles de anticuerpo VHA)	92, 98 y 99% (dosis 1º, 2º y 3º para VHA después de vacunación de hep A/B)	13.397 \$/AVAC
Vacuna de la gripe inactivada ^[15]	Profilaxis de la gripe	3-14 años	Dosis única		6 meses	58,6%, 75,1% y 88,7% (para prevenir proceso respiratorio febril agudo, síndrome pseudogripal y casos confirmados de gripe por laboratorio, respectivamente)	18,26 €/AVAC (perspectiva salud)
Vacuna de la gripe ^[16]	Profilaxis de la gripe	6-60 meses	1-2 dosis		6 meses	58,6%, 75,1% y 88,7% (para prevenir proceso respiratorio febril agudo, síndrome pseudogripal y casos confirmados de gripe por laboratorio, respectivamente)	10.000 €/AVAC (perspectiva salud)
Vacuna de la gripe ^[16]	Profilaxis de la gripe	6-24 meses	1-2 dosis		6 meses	58,6%, 75,1% y 88,7% (para prevenir proceso respiratorio febril agudo, síndrome pseudogripal y casos confirmados de gripe por laboratorio, respectivamente)	13.333 €/AVAC (perspectiva salud)

Tabla 5. Continuación

Fármaco	Enfermedad	Población	Dosis	TT	PE	Efectos	Resultados
Vacuna de la gripe inactivada ⁽¹⁷⁾	Profilaxis de la gripe	6-23 meses (sin riesgo)	1-2 dosis		12 meses	0,690 vacuna de la gripe inactivada	12.000 \$/AVAC
Vacuna de la gripe inactivada ⁽¹⁷⁾	Profilaxis de la gripe	3-17 años (alto riesgo)	1-2 dosis		12 meses	0,690 vacuna de la gripe inactivada	1.000-10.000 \$/AVAC
Vacuna de la gripe y neumocócica ⁽¹⁸⁾	Profilaxis de la gripe y la neumonía	>65 años	Dosis única; vacuna gripe		Esperanza de vida	Mortalidad, 0,045 (vacuna gripe sólo), 0,048 (ninguna)	516.332 JPY/AVG (sólo vacuna gripe)
Vacuna de la gripe y neumocócica ⁽¹⁸⁾	Profilaxis de la gripe y la neumonía	>65 años	Dosis única; vacuna gripe y neumococo		Esperanza de vida	Mortalidad, 0,022 (ambas vacunas), 0,048 (ninguna)	459.874 JPY/AVG (gripe y neumococo)
Vacuna de la gripe ⁽¹⁹⁾	Profilaxis de la gripe	>65 años	Dosis única		Esperanza de vida	42,9%, 18,9% y 36,6% (para prevenir mortalidad relacionada con gripe, síndrome pseudogripal y hospitalizaciones por gripe y neumonía, respectivamente)	980 \$/AVAC
Vacuna de la gripe ⁽¹⁹⁾	Profilaxis de la gripe	50-64 años	Dosis única		Esperanza de vida	42,9%, 18,9% y 36,6% (para prevenir mortalidad relacionada con gripe, síndrome pseudogripal y hospitalizaciones por gripe y neumonía, respectivamente)	28.000 \$/AVAC
Vacuna de la gripe ⁽²⁰⁾	Profilaxis de la gripe	>64 años	Dosis única		Esperanza de vida	95%	16.300 \$/AVG
Vacuna de la gripe ⁽²¹⁾	Prevención hospitalización por neumonía y gripe	>64 años	Dosis única		Esperanza de vida	Odds ratio ajustada, 1	809 \$/AVG
Vacuna de la gripe ⁽²²⁾	Prevención enf. graves derivadas de la gripe	>64 años	Dosis única		12 años	20%-40% (muerte evitada), 10%-30% (caso evitado)	13.301-21.037 pesos/AVG (1.210 -1.910 \$/ AVG)
Vacuna de la gripe ⁽²³⁾	Profilaxis de la gripe	<50 años	Dosis única		10 años	95%	41.000 \$/AVAC
Vacuna Haemophilus influenzae tipo b ⁽²⁴⁾	Prevención meningitis y neumonía	<2 años	Dosis única		Esperanza de vida	100%	2.38 \$/AVG
Vacuna papilomavirus HPV-16/18 ⁽²⁵⁾	Prevención del cáncer cervical	Niñas 12 años	1 ciclo (tres dosis)	0,1,6 meses	Esperanza de vida	100%	36.343 A\$/AVG;
Vacuna papilomavirus HPV-16/18 ⁽²⁵⁾	Prevención del cáncer cervical	Niñas 14 años	1 ciclo (tres dosis)	0,1,6 meses	Esperanza de vida	100%	13.316 A\$/AVAC
Vacuna papilomavirus HPV-16/18 ⁽²⁶⁾	Profilaxis papilomavirus (cáncer cervical)	Niñas de 12 años	1 ciclo (tres dosis)		Esperanza de vida	95% eficacia de la vacuna	45.652 A\$/AVG;
							16.727 A\$/AVAC
							31.000 \$CAN/AVAC

Tabla 5. Continuación

Fármaco	Enfermedad	Población	Dosis	TT	PE	Efectos	Resultados
Vacuna papilomavirus HPV-6/11/16/18 ^[26]	Profilaxis papilomavirus (cáncer cervical)	Niñas de 12 años	1 ciclo (tres dosis)		Esperanza de vida	95% eficacia de la vacuna	21.000 \$/CAN/AVAC
Vacuna rotavirus ^[27]	Profilaxis rotavirus	<5 años	1 ciclo			93% en prevención de hospitalizaciones y muertes	4.701 \$/AVG (si 15 \$/vacuna); 6.385 \$/AVG (si 20 \$/vacuna)
Vacuna meningococo C (monovalente) ^[28]	Profilaxis meningococo	0-17 años	<4 meses: tres dosis, 5-11 meses: 2 dosis; 1-17 años: 1 dosis			95%	6.259 libras/AVG
Vacuna antineumocócica polisacárida ^[29]	Neumonía invasiva	Inmunocompetente 50-64 años	1 dosis		Esperanza de vida		11.416 \$/AVAC (1.148 \$ mejor caso; 67.070 \$ peor caso)
Vacuna antineumocócica polisacárida ^[29]	Neumonía invasiva	Población alto riesgo	1 dosis		Esperanza de vida		18.155 \$/AVAC (7.842 \$ mejor caso; 55.140 peor caso)
Vacuna antineumocócica polisacárida ^[30]	Neumonía invasiva	>64 años	c/10 años con o sin 2ª dosis a los 5 años		10 años sin booster	50%	2.500 libras/AVG (sociedad); 3.365 Libras/AVG (sector salud)
Vacuna antineumocócica polisacárida ^[30]	Neumonía invasiva	>64 años	c/10 años con o sin 2ª dosis a los 5 años		10 años sin booster	37,5%	5.062 libras/AVG (sociedad)
Vacuna antineumocócica polisacárida ^[30]	Neumonía invasiva	>64 años	c/10 años con o sin 2ª dosis a los 5 años		10 años con booster		7.919 libras/AVG (sociedad); 8.780 libras/AVG (sector salud)
Vacuna antineumocócica ^[31]	Neumonía invasiva+	<3 años	3 dosis		5 años	Reducción enfermedad en no vacunados: 50%	7.500 \$/AVG;
Vacuna antineumocócica ^[32]	Otitis media	Niños	3 dosis		5 años		3.500 \$/AVAC
	Neumonía invasiva						26.449 € /AVG (sociedad); 38.286 € /AVG (sistema de salud) (si 5 años de protección: 32.694 € /AVG (sociedad); 43.115 € /AVG (salud)
Vacuna Bordetella pertusis ^[33]	Prevención de la Tos ferina	Población general	Dosis única		Esperanza de vida	36% de casos evitados	23.000 \$/AVAC
Vacuna Bordetella pertusis ^[33]	Prevención de la Tos ferina	Adolescentes	Dosis única		Esperanza de vida	36% de casos evitados	20.000 \$/AVAC
Trastuzumab ^[34]	Cáncer de mama, HER2+	Mujeres (media 50 años)	2 mg/Kg/ semana	12 meses	15 años	39%-52% (mejora la supervivencia libre de enfermedad a los 15 años) 44%-58% (supervivencia a los 15 años)	14.861 € /AVAC (Italia); 18.970 \$/AVAC (EEUU)

Tabla 5. Continuación

Fármaco	Enfermedad	Población	Dosis	TT	PE	Efectos	Resultados
Trastuzumab ^[39]	Cáncer de mama, HER2+	Mujeres	2 mg/kg/semana	9 semanas	Hasta 100 años	RR reducción 41%	1.700 \$/AVAC
Trastuzumab ^[39]	Cáncer de mama, HER2+	Mujeres	2 mg/kg/semana	52 semanas	Hasta 100 años	RR reducción 28%	22.793 \$/AVAC
Peginterferón alfa-2b ^[38]	Hepatitis C crónica	Adultos, genotipo 1	PEG-Interferón (1,5 mcg/kg/semana) + Rivavirina (800-1.200 mg, según kg)	48 semanas	20-30 años	0,36 AVAC, frente a IFN-R convencional	1.636 €/AVAC
Rituximab ^[37]	Linfoma no Hodgkin agresivos	>60 años	375 mg/m ²	Esquema R-CHOP	15 años	45% de reducción del riesgo de muerte del 47% de la población tratada (período de 2 años de seguimiento, en mayores de 65 años)	10.596 libras/AVAC (<60 años) AVAC (>60 años)
Rituximab ^[37]	Linfoma no Hodgkin agresivos	18-60 años	375 mg/m ²	Esquema R-CHOP	15 años	Resolución de sangrado en 1ª línea	7.533 libras/AVAC (<60 años) 28.076 \$/AVG
Factor Villa-r ^[38]	Hemofilia + Inhibidor	Hemofilia	Ficha técnica	Hasta resolución sangrado	Episodio	Resolución de sangrado en 1ª línea	30.883 \$/AVG
Factor Villa-r ^[38]	Hemofilia + Inhibidor	Hemofilia	Ficha técnica	Hasta resolución sangrado	Episodio	Resolución de sangrado en 2ª línea	32.150 \$/AVG
Factor Villa-r ^[38]	Hemofilia + Inhibidor	Hemofilia	Ficha técnica	Hasta resolución sangrado	Episodio	Resolución de sangrado en 3ª línea	6.308 \$/AVG
Factor Villa-r ^[39]	Hemorragia intracerebral	Población general	40 mcg/kg	Hasta resolución sangrado	Episodio (90 días supervivencia)	Supervivencia esperada (años): 6,12 (sin tratamiento), 7,54 (40)	3.152 \$/AVG
Factor Villa-r ^[39]	Hemorragia intracerebral	Población general	160 mcg/kg	Hasta resolución sangrado	Episodio (90 días supervivencia)	Supervivencia esperada (años): 6,12 (sin tratamiento), 7,58 (160)	27.936 \$/AVG
Drotrecogina alfa a ^[40]	Sepsis grave + fallo multiorgánico	Pacientes UCI	Estudio PROWESS; 24 mcg/kg/h	96 h	Esperanza de vida	6% reducción mortalidad (28 días)	16.309 \$/AVG (APACHE II, Edad < 40 años)
Drotrecogina alfa a ^[40]	Sepsis grave + fallo multiorgánico	Pacientes UCI (APACHE II, Edad < 40 años)	Estudio PROWESS; 24 mcg/kg/h	96 h	Esperanza de vida	6% reducción mortalidad (28 días)	27.400 \$/AVAC (APACHE II, >=25)
Drotrecogina alfa a ^[41]	Sepsis grave + fallo multiorgánico	Pacientes UCI (APACHE II, >=25 años)	Estudio PROWESS; 24 mcg/kg/h	96 h	Esperanza de vida	6% reducción mortalidad (28 días)	6.679 libras/AVAC
Drotrecogina alfa a ^[42]	Sepsis grave + fallo multiorgánico	Pacientes UCI	Estudio PROWESS; 24 mcg/kg/h	96 h	Esperanza de vida	6% reducción mortalidad (28 días)	13.550 €/AVG (Total), 9.800 €/AVG (Fallo en dos o más órganos)
Drotrecogina alfa a ^[43]	Sepsis grave + fallo multiorgánico	Pacientes UCI	Estudio PROWESS; 24 mcg/kg/h	96 h	Esperanza de vida	6% reducción mortalidad (28 días)	

TT: Tiempo de tratamiento; PE: proyección del efecto.

Tabla 6. Situaciones clínicas de fármacos biotecnológicos coste-efectivas

Fármaco	Enfermedad	Población	Posología	TT	PE	Efectos	Resultados
Drotrecogina alfa a ^[41]	Sepsis grave + fallo multiorgánico	Pacientes UCI	Estudio PROWESS; 24 mcg/kg/h	96 h	Esperanza de vida	6% reducción mortalidad (28 días)	48.800 \$ /AVAC

TT: Tiempo de tratamiento; PE: proyección del efecto.

La situación clínica del uso de la vacuna antineumocócica en niños según el estudio de Claes y cols. difieren de los resultados obtenidos por otros autores, quienes la clasifican como altamente coste-efectiva^[51]. Este hecho se debe en parte a que el estudio de efectividad se basa exclusivamente en los pacientes vacunados y no incorpora el efecto multitud, que consiste en que el efecto beneficioso de la vacunación no sólo afecta a los pacientes vacunados sino que también afecta al conjunto de la población.

Discusión

En los últimos años, los sistemas de salud se enfrentan a un nuevo escenario, caracterizado por la aparición de fármacos obtenidos por la aplicación de nuevas tecnologías, de alto coste, y por la limitación, cada vez más evidente, de los recursos disponibles. La situación del sistema sanitario español, al igual que la de muchos países, ha sufrido cambios profundos, debido fundamentalmente a la aparición de una gran cantidad de medicamentos de alto coste y a la limitación de los recursos disponibles. Esta circunstancia obliga tanto a los profesionales sanitarios como a las instituciones sanitarias a establecer mecanismos de toma de decisiones exigentes. De ahí la creciente importancia que adquiere la evaluación económica como herramienta de decisión.

Un punto de reflexión es la cantidad de recursos que la sociedad está dispuesta a invertir por una unidad de salud o beneficio. Por el momento, no existe un valor umbral único para la disposición a pagar en España. Según la literatura, el rango propuesto por De Cock y cols. parece adecuado. Así, puede establecerse un límite de 30.000-45.000 € por AVG y/o AVAC. En un estudio anterior, este rango fue de 20.000-40.000 \$ por AVG y/o AVAC^[52]. Este incre-

mento se fundamenta básicamente en la mayor conciencia de la sociedad sobre la prioridad de la salud y la disponibilidad de recursos y en la pérdida de valor absoluto de la moneda.

Según la información disponible (Tabla 5; Figura 1), los fármacos biotecnológicos constituyen un grupo de fármacos eficiente, al compensar, en general, su elevado coste de adquisición con un beneficio en términos de salud igualmente elevado. Esto hace que se puedan adoptar la mayoría de fármacos biotecnológicos como agentes terapéuticos, ya que estarían dentro de los límites que el sistema sanitario podría llegar a financiar.

No obstante, la revisión sistemática de la literatura indica que tan sólo un 20% de los fármacos biotecnológicos comercializados tienen publicados estudios farmacoeconómicos que evalúen su resultado en términos de AVG y/o AVAC en los últimos 5 años. Si se excluyen las vacunas, para el resto de biotecnológicos tan sólo un 7,8% de ellos poseen estudios farmacoeconómicos. De estos datos fácilmente se deduce que éste 7,8% son biotecnológicos de uso en asistencia hospitalaria, por lo que la inclusión de fármacos en las guías o formularios farmacoterapéuticos se realiza sin una evaluación económica (coste-efectividad, coste-utilidad) debido a la escasa información disponible. En cambio, las vacunas, las cuales se aplican al conjunto de la población y, en determinados casos, a ciertas subpoblaciones (grupos de riesgo), disponen de evaluaciones farmacoeconómicas que avalan su eficiencia o ineficiencia.

Una posible explicación del mayor número de estudios realizados con vacunas es la propia necesidad de que se lleven a cabo, debido a que al ser aplicados sobre la población en general, la toma de decisión sobre su utilización la llevan a cabo los organismos estatales o autonómicos competentes, basándose principalmente en criterios de coste-efec-

Tabla 7. Situaciones clínicas de utilización de fármacos biotecnológicos dudosamente coste-efectivas

Fármaco	Enfermedad	Población	Dosis	TT	PE	Eficacia (%)	Resultados
Trastuzumab ^[44]	Cáncer de mama, HER2+	Mujeres	2 mg/kg/semana	Hasta progresión	2 años	Incremento de supervivencia de 3,7 - 8,4 meses	69.212-16.2417 €/AVG
Palivizumab ^[45]	Prevención de bronquiolitis por VRS	Niños con enfermedad cardíaca congénita	15 mg/kg/mes	5 dosis	Esperanza de vida (77 años)	45% (reducción de la hospitalización por VRS)	114.337 \$/AVAC
Vacuna de la gripe inactivada ^[46]	Profilaxis de la gripe	12-17 años (sin riesgo)	1-2 dosis		12 meses	0,690 vacuna de la gripe inactivada	119.000 \$/AVAC (12-17 años)
Vacuna rotavirus (pentavalente oral humana bovina) ^[47]	Profilaxis rotavirus	<59 meses	3 dosis	2,4,6 meses de vida		100% eficacia de la vacuna	197.000 \$/AVG (perspectiva social; incluye costes indirectos); 470.729 \$/AVG (perspectiva salud; sólo costes directos)
Vacuna meningococo (tetavalente) ^[48]	Profilaxis meningococo	Lactantes (<1 año)	3 dosis	2,4,6 meses de vida	22 años	100%	482.000 \$/AVG/271.000 \$/AVAC
Vacuna meningococo (tetavalente) ^[48]	Profilaxis meningococo	Niños (1 año)	Dosis única	1 dosis al año de vida	22 años	100%	166.000 \$/AVG/105.000 \$/AVAC
Vacuna meningococo (tetavalente) ^[48]	Profilaxis meningococo	Adolescentes (11 años)	Dosis única	1 dosis a los 11 años de vida	22 años	100%	121.000 \$/AVG/138.000 \$/AVAC
Vacuna varicela-zóster ^[49]	Prevención de herpes zóster y neuralgia postherpética	>60 años (inmunocompetentes)	Dosis única	11 años de vida	30 años		<100.000 \$/AVAC (coste vacuna <200 \$, <70 años y eficacia de la vacuna > 30 años)
Vacuna varicela-zóster ^[50]	Prevención de herpes zóster y neuralgia postherpética	>60 años	Dosis única		Esperanza de vida	0,7 - 2,4 años de incremento en AVAC	44.000 \$ - 191.000 \$ AVAC (población 70 años - 80 años)
Vacuna antineumocócica ^[51]	Neumonía invasiva	<2 años					72.866 €/AVG
Vacuna papilomavirus HPV-16/18 ^[25]	Profilaxis papilomavirus (cáncer cervical)	Chicas 26 años	3 dosis	0,1,6 meses	Esperanza de vida	100%	78.702 A\$/AVG; 34.536 A\$/AVAC

TT: Tiempo de tratamiento; PE: proyección del efecto.

tividad. Esto difiere de lo que ocurre con el resto de los fármacos biotecnológicos, en los que la toma de decisión sobre su utilización o no está en manos del médico prescriptor o de las correspondientes comisiones de farmacia de cada hospital o centro sanitario y se basan más en criterios de eficacia o efectividad.

Es importante destacar también que en el método de búsqueda no se han considerado bases de datos como EMBASE, Índice Médico Español y Econlit, que pudieran permitir detectar algún estudio más, del ámbito europeo. Este hecho podría suponer un sesgo de selección. Sin embargo, debido al sistema de búsqueda seriado con el nombre de cada principio activo y las palabras *year*, *life*, y *saved*, muy laborioso y costoso económicamente, se decidió no realizarlo en cada una de las bases de datos, superando este sesgo al revisar las referencias de los artículos inicialmente encontrados.

Por otro lado, no se han incluido otras palabras claves diferentes de *year*, *life*, o *saved* porque el objetivo del trabajo era seleccionar aquellos artículos en que se proporcionara el dato concreto de AVG o AVAC. Añadir otros términos, hubiera generado confusión en la selección de los artículos.

La metodología utilizada en las diferentes evaluaciones es muy heterogénea, lo cual dificulta su comparación y la interpretación de los resultados. Es el caso de la vacuna antineumocócica y de la drotrecogina, en este trabajo, bajo parecidas circunstancias o situaciones, quedan clasificados en diferentes categorías. Hay que tener en cuenta, además, que la validez de los resultados de las evaluaciones farmacoeconómicas depende de la calidad de los datos utilizados para realizarlas. Tampoco debe olvidarse que muchos de los datos empleados en el análisis se extraen de ensayos clínicos, hechos en condiciones ideales y con sujetos diana, que difieren de manera importante de la situación real de utilización del fármaco.

Con respecto a los resultados obtenidos en el análisis de los estudios farmacoeconómicos llevados a cabo anteriormente, puede observarse cómo una mayoría de los fármacos de los que se encontraron estudios que evaluaban su coste-efectividad no eran vacunas (IFN, abciximab, inmunoglucerasa, eritropoyetina, filgastrim, alteplasa, palivizumab), salvo la

vacuna de la hepatitis B^[52]. Excepto palivizumab y la vacuna de la hepatitis B no se encuentran en este segundo estudio datos sobre su coste-eficacia, lo que podría deberse a la falta de necesidad de revaloración al haber quedado ya categorizados.

En comparación con el trabajo anterior publicado^[52], se aprecia cómo la distribución de las situaciones clínicas estudiadas según coste por AVG y/o AVAC se mantiene. Si previamente la suma de situaciones definidas como ahorro de costes, altamente coste-efectivas y coste-efectivas era un 72% del total, en el actual, es del 83%.

Los datos de este estudio muestran que los fármacos biotecnológicos constituyen un ventajoso arsenal terapéutico debido a su coste-efectividad. Sin embargo, esta apreciación podría estar sesgada debido a la elevada proporción de estudios farmacoeconómicos con vacunas, no necesariamente representativos del grupo de fármacos biotecnológicos, así como a un sesgo de selección-publicación, basado en la suposición de que la gran mayoría de los estudios farmacoeconómicos en los que los resultados obtenidos no hayan sido favorables en cuanto a coste-efectividad del fármaco, no se haya llegado a publicar.

Bibliografía

1. Llach XB, Sánchez CP. Evaluación económica de medicamentos biotecnológicos: retos y oportunidades. *Economía de la salud* 2007; 6 (6): 352-357.
2. Honorato, J. Fármacos biotecnológicos y quimioterapia antiinfecciosa. *Rev Esp Quimioterap* 2007; 20: 310-316.
3. González de Dios J, Ochoa Sangrador C. Fármacos biotecnológicos, farmacoeconomía y asistencia sanitaria basada en pruebas. *An Pediatr* 2004; 60: 207-211.
4. Walsh, G. Pharmaceutical biotechnology products approved within European Union. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2003; 55 (1): 3-10.
5. <http://www.biosimilarstoday.com/index07.htm>, consultada 07/07/2008.
6. <http://www.itl.nist.gov/Healthcare/conf/presentations/Arunde%20NIST%20Sept%202025.pdf> consultada 07/07/2008.
7. De Cock E, Miravittles M, González-Juanatey JR, Azanza-Perea JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. *PharmacoEconomics* 2007; 4(3): 97-106.
8. Earnshaw SR, Joshi AV, Wilson MR, Rosand J. Cost-effectiveness of recombinant activated factor VII in the treatment of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2006 Nov; 37(11): 2751-8
9. Rein DB, Hicks KA, Wirth KE, Billah K, Finelli L, Fiore AE, Hoerger TJ, Bell BP, Armstrong GL. Cost-effectiveness of rou-

- tine childhood vaccination for hepatitis A in the United States. *Pediatrics* 2007 Jan; 119(1): e12-21.
10. Kim SY, Billah K, Lieu TA, Weinstein MC. Cost effectiveness of hepatitis B vaccination at HIV counseling and testing sites. *Am J Prev Med* 2006 Jun; 30(6): 498-506.
 11. Sahni M, Jindal K, Abraham N, Aruldas K, Puliyl JM. Hepatitis B immunization: cost calculation in a community-based study in India. *Indian J Gastroenterol* 2004 Jan-Feb; 23(1):16-8.
 12. Zhou F, Euler GL, McPhee SJ, Nguyen T, Lam T, Wong C, Mock J. Economic analysis of promotion of hepatitis B vaccinations among Vietnamese-American children and adolescents in Houston and Dallas. *Pediatrics* 2003 Jun; 111(6 Pt 1): 1289-96.
 13. Jacobs RJ, Rosenthal P, Meyerhoff AS. Cost effectiveness of hepatitis A/B versus hepatitis B vaccination for US prison inmates. *Vaccine* 2004 Mar 12; 22(9-10): 1241-8.
 14. Jacobs RJ, Meyerhoff AS. Cost-effectiveness of hepatitis A/B vaccine versus hepatitis B vaccine in public sexually transmitted disease clinics. *Sex Transm Dis* 2003 Nov; 30(11): 859-65.
 15. Navas E, Salleras L, Domínguez A, Ibáñez D, Prat A, Sentís J, Garrido P. Cost-effectiveness analysis of inactivated virosomal subunit influenza vaccination in children aged 3-14 years from the provider and societal perspectives. *Vaccine* 2007 Apr 20; 25(16): 3233-9. Epub 2007 Jan 25.
 16. Marchetti M, Kühnel UM, Colombo GL, Esposito S, Principi N. Cost-effectiveness of adjuvanted influenza vaccination of healthy children 6 to 60 months of age. *Hum Vaccin* 2007 Jan-Feb; 3(1): 14-22.
 17. Prosser LA, Bridges CB, Uyeki TM, Hinrichsen VL, Meltzer MI, Molinari NA, Schwartz B, Thompson WW, Fukuda K, Lieu TA. Health benefits, risks, and cost-effectiveness of influenza vaccination of children. *Emerg Infect Dis* 2006 Oct; 12(10): 1548-58.
 18. Cai L, Uchiyama H, Yanagisawa S, Kamae I. Cost-effectiveness analysis of influenza and pneumococcal vaccinations among elderly people in Japan. *Kobe J Med Sci* 2006; 52(3-4): 97-109.
 19. Maciosek MV, Solberg LI, Coffield AB, Edwards NM, Goodman MJ. Influenza vaccination health impact and cost effectiveness among adults aged 50 to 64 and 65 and older. *Am J Prev Med* 2006 Jul; 31(1): 72-9.
 20. Patel MS, Davis MM. Could a federal program to promote influenza vaccination among elders be cost-effective? *Prev Med* 2006 Mar; 42(3): 240-6.
 21. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J. Influence of clinical outcome and outcome period definitions on estimates of absolute clinical and economic benefits of influenza vaccination in community dwelling elderly persons. *Vaccine* 2006 Mar 6; 24(10): 1562-8.
 22. Gutiérrez JP, Bertozzi SM. Influenza vaccination in the elderly population in Mexico: economic considerations. *Salud Publica Mex* 2005 May-Jun; 47(3): 234-9.
 23. Rothberg MB, Rose DN. Vaccination versus treatment of influenza in working adults: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med* 2005 Jan; 118(1): 68-77.
 24. Alvis Guzmán N, De La Hoz Restrepo F, Vivas Consuelo D. The cost-effectiveness of Haemophilus influenzae type b vaccine for children under 2 years of age in Colombia. *Rev Panam Salud Publica* 2006 Oct; 20(4): 248-55.
 25. Kulasingam S, Connelly L, Conway E, Hocking JS, Myers E, Regan DG, Roder D, Ross J, Wain G. A cost-effectiveness analysis of adding a human papillomavirus vaccine to the Australian National Cervical Cancer Screening Program. *Sex Health* 2007 Sep; 4(3): 165-75.
 26. Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, Boily MC. The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. *Vaccine* 2007 Jul 20; 25(29): 5399-408.
 27. Fischer TK, Anh DD, Antil L, Cat ND, Kilgore PE, Thiem VD, Rheingans R, Tho le H, Glass RI, Bresee JS. Health care costs of diarrheal disease and estimates of the cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Vietnam. *J Infect Dis* 2005 Nov 15; 192(10): 1720-6.
 28. Trotter CL, Edmunds WJ. Modelling cost effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccination campaign in England and Wales. *BMJ* 2002 Apr 6; 324(7341): 809.
 29. Sisk JE, Whang W, Butler JC, Sneller VP, Whitney CG. Cost-effectiveness of vaccination against invasive pneumococcal disease among people 50 through 64 years of age: role of comorbid conditions and race. *Ann Intern Med* 2003 Jun 17; 138(12): 960-8.
 30. Mangtani P, Roberts JA, Hall AJ, Cutts FT. An economic analysis of a pneumococcal vaccine programme in people aged over 64 years in a developed country setting. *Int J Epidemiol* 2005 Jun; 34(3): 565-74.
 31. Ray GT, Whitney CG, Fireman BH, Ciuryla V, Black SB. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effects. *Pediatr Infect Dis J* 2006 Jun; 25(6): 494-501.
 32. Marchetti M, Colombo GL. Cost-effectiveness of universal pneumococcal vaccination for infants in Italy. *Vaccine* 2005 Aug 31; 23(37): 4565-76.
 33. Lee GM, Lebaron C, Murphy TV, Lett S, Schauer S, Lieu TA. Pertussis in adolescents and adults: should we vaccinate? *Pediatrics* 2005 Jun; 115(6): 1675-84.
 34. Liberato NL, Marchetti M, Barosi G. Cost effectiveness of adjuvant trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 20; 25(6): 625-33.
 35. Millar JA, Millward MJ. Cost effectiveness of trastuzumab in the adjuvant treatment of early breast cancer: a lifetime model. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(5): 429-42.
 36. Buti M, Medina M, Casado MA, Wong JB, Fosbrook L, Esteban R. A cost-effectiveness analysis of peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of naive patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 Mar 1; 17(5): 687-94.
 37. Knight C, Hind D, Brewer N, Abbott V. Rituximab (MabThera) for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004 Sep; 8(37): iii, ix-xi, 1-82. Review.
 38. Joshi A, Stephens JM, Munro V, Marthew P, Botteman MF. Pharmacoeconomic analysis of recombinant factor VIIa versus APCC in the treatment of minor-to-moderate bleeds in hemophilia patients with inhibitors. *Current Med Res & Opinion* 2006; 22: 23-31.
 39. Earnshaw SR, Joshi AV, Wilson MR, Rosand JR. Cost-effectiveness of recombinant activated factor VII in the treatment of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2006; 37: 2751-8.
 40. Manns BJ, Lee H, Doig CJ, Johnson D, Donaldson C. An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Eng J Med* 2002; 347: 993-1000.
 41. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Ball DE, Basson BR, Ely EW, Laterre PF, Vincent JL, Bernard G, van Hout B; PROWESS Investigators. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2003 Jan; 31(1): 1-11.
 42. Davies A, Ridley S, Hutton J, Chinn C, Barber B, Angus DC. Cost effectiveness of drotrecogin alfa (activated) for the treat-

- ment of severe sepsis in the United Kingdom. *Anaesthesia* 2005 Feb; 60(2): 155-62.
43. Sacristan JA, Prieto L, Huete T, Artigas A, Badia X, Chinn ©, Hudson P. Cost-effectiveness of drotrecogin alpha (activated) in the treatment of severe sepsis in Spain. *Gac Sanit* 2004; 18: 50-7.
 44. Norum J, Risberg T, Olsen JA. A monoclonal antibody against HER-2 (trastuzumab) for metastatic breast cancer: a model-based cost-effectiveness analysis. *Ann Oncol* 2005 Jun; 16(6): 909-14. Epub 2005 Apr 22.
 45. Yount LE, Mahle WT. Economic analysis of palivizumab in infants with congenital heart disease. *Pediatrics* 2004 Dec; 114(6): 1606-11.
 46. Prosser LA, Bridges CB, Uyeki TM, Hinrichsen VL, Meltzer MI, Molinari NA, Schwartz B, Thompson WW, Fukuda K, Lieu TA. Health benefits, risks, and cost-effectiveness of influenza vaccination of children. *Emerg Infect Dis* 2006 Oct; 12(10): 1548-58.
 47. Widdowson MA, Meltzer MI, Zhang X, Bresee JS, Parashar UD, Glass RI. Cost-effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the United States. *Pediatrics* 2007 Apr; 119(4): 684-97.
 48. Shepard CW, Ortega-Sanchez IR, Scott RD 2nd, Rosenstein NE; ABCs Team. Cost-effectiveness of conjugate meningococcal vaccination strategies in the United States. *Pediatrics* 2005 May; 115(5): 1220-32.
 49. Hornberger J, Robertus K. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Ann Intern Med* 2006 Sep 5; 145(5): 317-25.
 50. Rothberg MB, Virapongse A, Smith KJ. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Clin Infect Dis* 2007 May 15; 44(10): 1280-8. Epub 2007 Apr 3.
 51. Claes C, Graf von der Schulenburg JM. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination for infants and children with the conjugate vaccine PnC-7 in Germany. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(8): 587-600.
 52. Clemente S, Mendante L, Montoro JB. Marco actual de los productos biotecnológicos según los estudios farmacoeconómicos disponibles. *Med Clin (Barc)* 2003; 120(13): 498-504.

Correspondencia: J. Bruno Montoro Ronsano. Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, P^o Vall d'Hebron 119-129, Barcelona 08035. Telf: 932746811, Fax: 932746046, Correo electrónico: bmontoro@vhebron.net