



ORIGINAL

Análisis de minimización de costes de fludarabina (Beneflur®) oral vs. vía intravenosa en España

Julio Delgado^a, Laia Febrer^b, Diana Nieves^c, Carme Piñol^b y Max Brosa^{c,*}

^aHospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^bBayer Shering Pharma, Barcelona, España

^cOblikue Consulting, Barcelona, España

Recibido el 17 de octubre de 2008; aceptado el 18 de mayo de 2009

PALABRAS CLAVE

Análisis de minimización de costes;
Fludarabina oral;
Fludarabina intravenosa;
Leucemia linfocítica crónica de células B; España

Resumen

Introducción: Fludarabina ha demostrado su eficacia, seguridad y eficiencia en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B) en diversos estudios internacionales. El objetivo del presente estudio fue realizar un análisis de minimización de costes de 2 formas alternativas de fludarabina (oral e intravenosa) para el tratamiento de la LLC-B en España.

Métodos: La existencia de evidencias clínicas sobre la equivalencia terapéutica de las 2 opciones comparadas (fludarabina oral frente a fludarabina intravenosa) llevó a la realización de un análisis de minimización de costes. Se construyó un modelo farmacoeconómico que combinó datos de la bibliografía y la opinión de expertos para determinar el uso de recursos sanitarios asociados al tratamiento, y los costes unitarios se obtuvieron de bases de datos españolas. El análisis consideró 2 perspectivas: a) la del Sistema Nacional de Salud, que incluía sólo los costes directos sanitarios, y b) la perspectiva social, que además de éstos, incluía los costes indirectos derivados de la pérdida de productividad.

Resultados: Aunque la forma oral de fludarabina tiene un coste de adquisición mayor que la especialidad farmacéutica genérica de fludarabina intravenosa, los mayores costes de administración de esta última, de uso hospitalario, se tradujeron en unos ahorros totales asociados a fludarabina oral de 1.908 y 1.292 € en monoterapia y tratamiento combinado con ciclofosfámda, respectivamente. La inclusión de los costes indirectos aumentó los ahorros asociados a la forma oral.

Conclusiones: El tratamiento de los pacientes con LLC-B con fludarabina oral presenta unos costes menores respecto a fludarabina intravenosa, tanto en monoterapia, como en tratamiento combinado. Diversos análisis de sensibilidad confirmaron estos resultados, en los que se constata que la forma oral de fludarabina debería ser la opción de elección en el tratamiento de la LLC-B en España, salvo que se contraíndique.

© 2008 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: max.brosa@oblikue.com (M. Brosa).

KEYWORDS

Cost-minimization analysis;
Oral fludarabine;
Intravenous fludarabine;
B-cell chronic lymphocytic leukaemia;
Spain

Cost-reduction analysis for oral versus intravenous fludarabine (Beneflur®) in Spain**Abstract**

Introduction: Various international studies have shown that fludarabine is effective, safe, and efficient for treating B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). The purpose of the present study was to carry out a cost-minimization analysis for two alternative forms of fludarabine (oral and intravenous) used to treat B-CLL in Spain.

Methods: The presence of clinical evidence about the treatment equivalence of the two options being compared (oral fludarabine vs. intravenous fludarabine) led us to carry out a cost-minimization analysis. A pharmacoeconomic model was constructed to compile data from the literature and experts' opinions in order to determine the use of health resources associated with the treatment; unit costs were obtained from Spanish databases. The analysis contemplated two perspectives: that of the national health service, which includes only direct health costs, and the social perspective, which also includes the indirect costs that result from loss of productivity.

Results: Although fludarabine in its oral form has a higher purchase price than generic intravenous fludarabine does, increased administration costs for the latter, which is used in hospitals, mean that oral fludarabine use produces total savings of €1,908 and €1,292 for single-drug therapy and combined therapy with cyclophosphamide, respectively. Including indirect costs increased the savings associated with the oral form of the drug.

Conclusions: In B-CLL patients, treatment with oral fludarabine has a lower cost than treatment with intravenous fludarabine, in both single-drug therapy and combined therapy. Various sensitivity analyses confirmed these results and showed that oral fludarabine should be the treatment of choice for B-CLL in Spain, unless contraindicated.

© 2008 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es un trastorno hematopoyético maligno que causa una proliferación anómala de linfocitos sumamente diferenciados, pero inmunológicamente incompetentes. Estos linfocitos pueden difundirse en el sistema linfático y hematopoyético, y provocar linfocitosis, aumento del volumen de los ganglios linfáticos, hepatoesplenomegalia, anemia y trombocitopenia¹.

La LLC es uno de los tipos de leucemia más frecuentes en Norteamérica y Europa, aproximadamente representa el 30% de los casos², y la incidencia mundial es inferior al 1-5,5% por 100.000 personas³. La LLC de linfocitos B (LLC-B) representa aproximadamente el 97% de todas las LLC, mientras que la frecuencia de LLC de linfocitos T sólo es del 3%⁴. La edad media al diagnóstico de la LLC es de 64-70 años³ y la supervivencia general a 5 años en los pacientes mayores de 65 años es de aproximadamente el 68%, aunque depende del grado de la enfermedad³.

Las opciones de tratamiento para la LLC dependen de diversos aspectos, como el estadio de la enfermedad, el recuento de eritrocitos, leucocitos y plaquetas, presencia de síntomas (p. ej., fiebre o pérdida de peso), respuesta al tratamiento inicial o si se trata de una recidiva de la enfermedad⁵. Normalmente, el tratamiento con quimioterapia no es necesario en los estadios tempranos de la enfermedad (estadio 0 o A según la clasificación de Rai o Binet, respectivamente) o si se mantiene estable⁵. Tradicionalmente, el

tratamiento inicial para los pacientes con LLC ha sido clorambucil con o sin esteroides. Sin embargo, la aparición de análogos nucleósidos de purina, como la fludarabina, han supuesto una mejora en la tasa de respuesta general, en la tasa de remisiones completas y en la supervivencia libre de progresión, aunque no han conseguido demostrar un aumento significativo en la supervivencia global⁶. El uso de fludarabina está autorizado como primera línea terapéutica en pacientes con LLC-B con suficiente reserva medular y con enfermedad avanzada, estadios de Rai III/IV (estadio de Binet C), o en estadios de Rai I/II (estadio de Binet A/B) con síntomas relacionados con la enfermedad o evidencias de su progresión. El tratamiento combinado de fludarabina junto con ciclofosfamida ha demostrado presentar unas tasas de respuesta mayores respecto a fludarabina sola en pacientes *naïve* con LLC⁷⁻⁹.

La formulación intravenosa (i.v.) de fludarabina se utiliza en España desde hace más de 10 años. Sin embargo, la forma oral más reciente ha demostrado una eficacia equivalente y un perfil de seguridad similar al de la fludarabina i.v.¹⁰⁻¹². En sus recomendaciones, el National Institute of Clinical Excellence¹³ prioriza el uso de la forma oral de fludarabina por su mejor relación coste-efectividad y sólo recomienda el uso de fludarabina i.v. en caso de que la forma oral esté contraindicada.

El objetivo del presente estudio ha sido realizar un análisis de minimización de costes de la presentación oral de fludarabina frente a la formulación i.v. en el tratamiento de la LLC en España.

Métodos

Tipo de análisis

Se ha realizado un análisis de minimización de costes en el que se ha comparado la presentación oral de fludarabina respecto a la formulación i.v. en el tratamiento de la LLC, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud en España. La comparación entre fludarabina oral e i.v. se ha basado en las diferencias de costes sanitarios, ya que en estudios previos se demuestra que ambas formas presentan una eficacia equivalente en el tratamiento de la LLC¹⁰⁻¹².

Modelo farmacoeconómico

El análisis se llevó a cabo mediante un modelo farmacoeconómico sencillo, que permitió realizar estimaciones de los costes sanitarios directos de las opciones comparadas a partir de datos disponibles y supuestos explícitos. El modelo, construido utilizando Microsoft Excel 2003, combinó datos sobre el uso de recursos sanitarios en el tratamiento de los pacientes con LLC, a los que se les administra fludarabina oral o i.v., tomados de la bibliografía, y de la opinión de expertos clínicos mediante un cuestionario específico, en el que se consideraron datos relativos a los costes directos sanitarios, incluidos los costes farmacológicos, los de administración del tratamiento y los del tratamiento de los acontecimientos adversos (tabla 1). La comparación se realizó tanto en monoterapia con fludarabina, como en tratamiento combinado con ciclofosfamida. De forma complementaria, se realizó un análisis de sensibilidad en el que se consideraron, además de los costes sanitarios, los costes indirectos derivados de la pérdida de producción por baja laboral del paciente y del acompañante.

En la tabla 1 se muestra la utilización de recursos sanitarios asociada a las opciones comparadas en el análisis, en la que se considera que la pauta de tratamiento de la LLC es de 6 ciclos y la dosis en cada ciclo es la siguiente: en monoterapia, 25 mg/m² al día i.v. o 40 mg/m² al día oral, ambas administradas durante 5 días; en tratamiento combinado con ciclofosfamida fueron 25 mg/m² al día de fludarabina junto con 250 mg/m² al día de ciclofosfamida i.v. durante 3 días, o 24 mg/m² al día de fludarabina junto con 150 mg/m² al día de ciclofosfamida orales durante 5 días.

En la tabla 2 se muestran los costes unitarios de los recursos utilizados en el modelo y sus fuentes. En el caso de fludarabina i.v., se ha escogido la especialidad farmacéutica genérica, por ser la de coste menor. Todos los costes se expresaron en euros del año 2007 y no se aplicó ninguna tasa de descuento, dado el corto horizonte temporal del análisis (6 meses).

Análisis de sensibilidad

Para valorar la influencia de la incertidumbre de los parámetros en los resultados del estudio y validar su solidez, se realizaron 2 tipos de análisis de sensibilidad: un análisis de escenarios y un análisis de sensibilidad probabilístico (ASP). El análisis de escenarios se llevó a cabo construyendo 2 escenarios extremos, donde por un lado se adoptaron los costes más favorables y, por el otro, los más desfavorables para el tratamiento con fludarabina oral y fludarabina i.v. dentro de la variabilidad existente para los costes sanitarios en España, tanto en monoterapia como en tratamiento combinado. El ASP se basó en una simulación de Monte-Carlo no paramétrica, siguiendo las recomendaciones internacionales sobre el análisis de la incertidumbre de los estudios de evaluación económica en el ámbito sanitario¹⁹⁻²⁰. Así, se realizó la simulación de una cohorte de 1.000 pacientes, en la que se asignó

Tabla 1. Uso de recursos sanitarios utilizados en el modelo

	Uso de recursos (por ciclo)	i.v.	Oral	Fuente
Fármacos				
Fludarabina (monoterapia)	mg/día	42,5 (5 días)	68 (5 días)	9
Fludarabina + ciclofosfamida	mg/día	42,5 fludarabina + 425 ciclofosfamida (3 días)	40,8 fludarabina + 255 ciclofosfamida (5 días)	9
Administración				
CE hospitalarias	Visitas	1	1	Panel expertos
Hospital de día (agregado)	Sesiones	3-5	0	9
Acontecimientos adversos				
Diarrea	Visita + tratamiento sintomático + hospitalización (grados III-IV)	11,3% pacientes (grado I-II)	34,6% pacientes (grado I-II)	10, 12
		0% pacientes (grado III-IV)	3,8% pacientes (grado III-IV)	
Producción perdida por baja laboral				
Paciente/acompañante (por día de tratamiento)	Días	1	0	14

CE: consultas externas; i.v.: intravenoso.

Tabla 2. Costes unitarios de los recursos utilizados en el modelo

	Coste unitario mínimo		Coste unitario máximo		Fuente
	i.v.	Oral	i.v.	Oral	
Costes directos					
<i>Costes farmacológicos</i>					
Fludarabina (coste/mg)	1,998 €	2,534 €	1,998 €	2,534 €	15
Ciclofosfamida (coste/mg)	0,0034 €	0,0027 €	0,0052 €	0,0027 €	15
<i>Costes de administración</i>					
CE hospitalaria		55,20 €		55,20 €	16
Sesión hospital de día	122,21 €	—	192,81 €	—	16
<i>Costes de acontecimientos adversos</i>					
Diarrea (grados I-II)		0 €		64,2 €	17
Diarrea (grados III-IV)		607,7 €		1.335,41 €	17
Costes indirectos					
Producción perdida por baja laboral-paciente/ acompañante (€/día/persona)		63,4 €		105,6 €	18

CE: consultas externas; i.v.: intravenoso.

una distribución log-normal a las diferentes variables de costes. Este análisis se realizó con el supuesto de que no todos los pacientes se comportan como el paciente *típico*, y el ASP pretendió reflejar de forma explícita la variabilidad que pueda existir entre los distintos individuos analizados. En el presente estudio, por ejemplo, el coste de tratamiento de un episodio de diarrea no es un parámetro constante; la incorporación de esta incertidumbre es el objeto del ASP.

Resultados

Los resultados del análisis de costes de las formas oral e i.v. de fludarabina se muestran para la monoterapia (tabla 3) y el tratamiento combinado (tabla 4), separando los distintos

tipos de costes directos de los indirectos. El análisis muestra que, en general, el coste adicional de adquisición de la forma oral de fludarabina se ve totalmente compensado por el coste de administración menor, que en el caso de la forma i.v. se ve penalizado por la utilización de sesiones de hospital de día para su administración. El ahorro de coste terapéutico con fludarabina oral es de 1.908 y 1.292 €, respectivamente, en el caso de la monoterapia y del tratamiento combinado. También se observa que debido a que la pauta de administración, en el caso de monoterapia i.v., es de 5 días por ciclo en lugar de los 3 del tratamiento combinado, los costes farmacológicos son mayores para la monoterapia.

Los costes indirectos por baja laboral también están afectados por la pauta de tratamiento, siendo mayores en el

Tabla 3. Costes sanitarios en el tratamiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica con fludarabina en monoterapia

	Medio		Mínimo		Máximo	
	i.v.	Oral	i.v.	Oral	i.v.	Oral
Costes directos						
<i>Costes farmacológicos</i>						
Fludarabina (monoterapia)	2.547,9 €	5.320,4 €	2.547,9 €	5.320,4 €	2.547,9 €	5.320,4 €
<i>Costes administración</i>						
CE hospitalarias	331,2 €	331,2 €	331,2 €	331,2 €	331,2 €	331,2 €
Hospital de día	4.725,3 €	0,0 €	3.666,3 €	0,0 €	5.784,3 €	0,0 €
<i>Costes acontecimientos adversos</i>						
Diarrea	3,6 €	48,0 €	0,0 €	23,1 €	7,3 €	73,0 €
Costes indirectos						
<i>Producción perdida por baja laboral</i>						
Paciente y acompañante	2.535,0 €	0,0 €	1.901,3 €	0,0 €	3.168,8 €	0,0 €

CE: consultas externas; i.v.: intravenoso.

Tabla 4. Costes sanitarios en el tratamiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica con fludarabina en tratamiento combinado

	Medio		Mínimo		Máximo	
	i.v.	Oral	i.v.	Oral	i.v.	Oral
Costes directos						
<i>Costes farmacológicos</i>						
Fludarabina + ciclofosfamida	1.561,7 €	3.060,9 €	1.561,7 €	3.060,9 €	1.561,7 €	3.060,9 €
<i>Costes administración</i>						
CE hospitalarias	331,2 €	331,2 €	331,2 €	331,2 €	331,2 €	331,2 €
Hospital de día	2.835,2 €	0,0 €	2.199,8 €	0,0 €	3.470,6 €	0,0 €
<i>Costes acontecimientos adversos</i>						
Diarrea	3,6 €	48,0 €	0,0 €	23,1 €	7,3 €	73,0 €
Costes indirectos						
<i>Producción perdida por baja laboral</i>						
Pacientes y acompañante	1.521,0 €	0,0 €	1.140,8 €	0,0 €	1.901,3 €	0,0 €

CE: consultas externas; i.v.: intravenoso.

Tabla 5. Análisis de minimización de costes con fludarabina en monoterapia o terapia combinada

	i.v.	Oral	Diferencia
Fludarabina			
Escenario conservador	6.545,4 €	5.724,5 €	-820,9 €
Escenario medio	7.608,0 €	5.699,6 €	-1.908,4 €
Escenario favorable	8.670,6 €	5.674,6 €	-2.996,0 €
Fludarabina + ciclofosfamida			
Escenario conservador	4.092,7 €	3.465,0 €	-627,7 €
Escenario medio	4.731,7 €	3.440,1 €	-1.291,7 €
Escenario favorable	5.370,8 €	3.415,1 €	-1.955,6 €

i.v.: intravenoso.

tratamiento con fludarabina en monoterapia y únicamente repercuten en la administración i.v.

El análisis de sensibilidad por escenarios de la tabla 5 muestra que fludarabina oral supone un ahorro económico entre 821 y 2.996 € en el caso de monoterapia, y entre 628 y 1.956 € en el tratamiento combinado. Así, los distintos escenarios estudiados muestran que fludarabina oral es la opción farmacológica más favorable en términos económicos para el tratamiento de los pacientes con LLC.

Los resultados del ASP (figs. 1 y 2) permitieron representar la variabilidad en el ahorro económico asociado a fludarabina oral respecto a fludarabina i.v., tanto en monoterapia como en tratamiento combinado. Así, al generar la simulación de 1.000 pacientes, se pudo observar que la administración de fludarabina oral produciría un ahorro respecto fludarabina i.v. en todos los casos.

Discusión

La información disponible actualmente sobre análisis farmacoeconómicos que consideren fludarabina en el tratamiento de

los pacientes con LLC es limitada. Nuestro estudio muestra que el coste sanitario de la administración de fludarabina oral es inferior a la vía i.v. en el tratamiento de la LLC en España. Estos datos concuerdan con un análisis realizado por el NICE¹⁴, con resultados aportados por Schering, donde el coste de adquisición del fármaco, administración, profilaxis, seguimiento y efectos adversos durante 4,1 ciclos fue de 6.032 y 3.714 libras esterlinas para fludarabina i.v. y oral, respectivamente (en nuestro estudio fue de 7.608 y 5.700 €, respectivamente). En cambio, en los datos de Roche¹⁴, se mostró un coste incluso más elevado para fludarabina i.v., de 11.808 libras esterlinas, debido a que consideraron unos costes mayores para los efectos adversos y la duración del tratamiento fue de 6 ciclos en lugar de 4,1. En un estudio en pacientes con linfoma no hodgkiniano, que seguían la misma pauta terapéutica que los pacientes con LLC (6 ciclos), se obtuvieron unos costes de adquisición y administración de fludarabina i.v. entre 7.269 y 8.493 €²¹. Estos resultados son parecidos a los obtenidos en nuestro estudio, aunque no consideraban los costes de los efectos adversos. En el presente estudio, sólo se han considerado como efectos adversos relevantes la diarrea, por ser éste el único episodio con una incidencia distinta para las formas oral e i.v.¹², aunque en

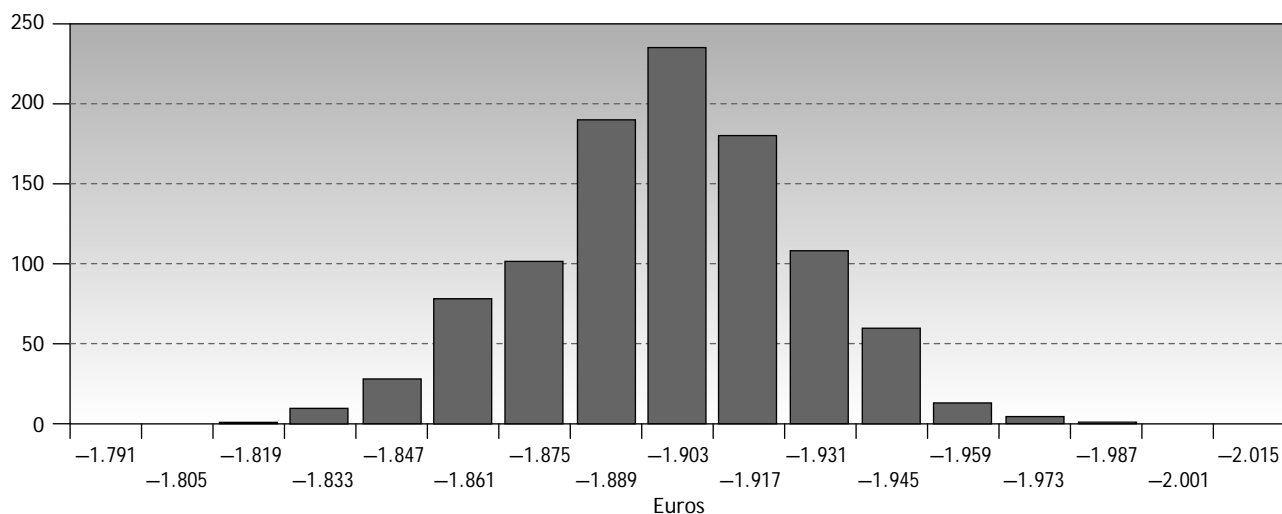


Figura 1 Análisis de sensibilidad multivariante. Ahorro económico de fludarabina por vía oral frente a vía intravenosa en monoterapia. Simulación de 1.000 pacientes.

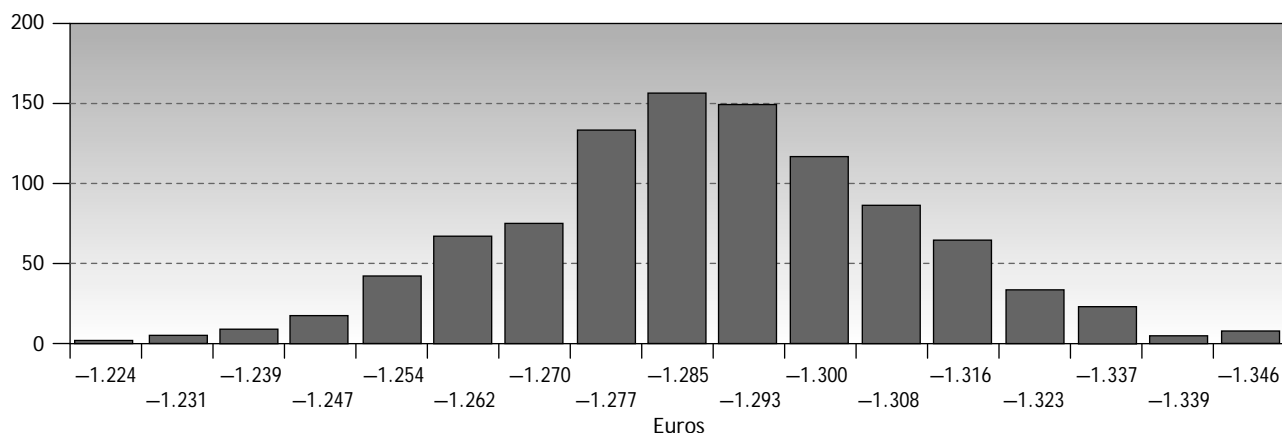


Figura 2 Análisis de sensibilidad multivariante. Ahorro económico de fludarabina por vía oral frente a vía intravenosa en tratamiento combinado. Simulación de 1.000 pacientes.

otros estudios se consideraron otros efectos adversos con una gran carga económica, como la neutropenia o las infecciones²², con una influencia importante en los costes totales del tratamiento en función de su gravedad²³.

Este estudio presenta 2 limitaciones principales. Primero, la equivalencia terapéutica de las 2 opciones comparadas se basa en datos de ensayos clínicos internacionales, cuyos resultados podrían no ser idénticos en la práctica clínica en nuestro medio. Así, la mayor comodidad de la administración oral de fludarabina podría suponer beneficios adicionales para los pacientes que no han podido considerarse en este estudio. Segundo, debido a la falta de mejores evidencias, varios parámetros del modelo referidos a utilización de recursos sanitarios se basaron en la opinión de expertos. Sin embargo, la influencia de estos parámetros en los resultados se estudió en profundidad en los análisis de sensibilidad, que mostraron la solidez de los resultados.

La mayor eficiencia de la forma oral de fludarabina la ha avalado recientemente el NICE, cuyo análisis de coste-efectividad mostró que la forma oral del tratamiento era de 1.200 libras esterlinas por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado, comparado con CHOP (ciclofosfamida, doxo-

rubicina, vincristina, prednisolona)¹⁴, lo que representa una razón de coste-efectividad muy por debajo del umbral de eficiencia (20.000-30.000 libras esterlinas) comúnmente utilizado en el Reino Unido²⁴, mientras que la forma i.v. presentó un coste por AVAC ganado de 69.500 libras esterlinas.

Este análisis de minimización de costes ha mostrado que fludarabina oral está asociada a un ahorro económico en el tratamiento de la LLC-B, respecto a fludarabina i.v., debido principalmente a que los costes de administración de fludarabina i.v. son mayores, ya que se consume más tiempo de hospital y personal sanitario. Estos resultados, junto con las evidencias disponibles sobre la equivalencia terapéutica entre ambas formas, hacen de la fludarabina oral debería ser la opción de elección en el tratamiento de la LLC-B en España, salvo que se contraindique.

Agradecimientos

A los Dres. David Valcárcel y Miquel Granell, del Servicio de Hematología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, por su aportación como expertos clínicos junto con el Dr. Delgado.

Conflicto de intereses

Julio Delgado ha participado como experto clínico en la elaboración del estudio. Laia Febrer y Carme Piñol trabajan para Bayer HealthCare, que es la empresa promotora del estudio, Diana Nieves y Max Brosa han recibido una subvención de Bayer para realizar la investigación.

Bibliografía

1. Robak T. Recent progress in the management of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Treat Rev.* 2007;33:710-28.
2. Weinberg JB, Volkheimer AD, Chen Y, Beasley BE, Jiang N, Lanas MC, et al. Clinical and molecular predictors of disease severity and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol.* 2007;82:1063-70.
3. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2004;13:279-87.
4. Steurer M, Pall G, Richards S, Schwarzer G, Bohlius J, Greil R. Antagonistas de purinas para la leucemia linfocítica crónica (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4.* Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
5. Brugiatelli M, Bandini G, Barosi G, Lauria F, Liso V, Marchetti M, et al. Management of chronic lymphocytic leukemia: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica.* 2006;91:1662-73.
6. Steurer M, Pall G, Richards S, Schwarzer G, Bohlius J, Greil R; Cochrane Haematologic Malignancies Group. Single-agent purine analogues for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2006;32:377-89.
7. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, Pasold R, Hensel M, Steinbrecher C, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2006;107:885-91.
8. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, Dewald GW, Bennett JM, Paietta EM, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol.* 2007;25:793-8.
9. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer MJ, Bezares RF, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:230-9.
10. Boogaerts MA, Van Hoof A, Catovsky D, Kovacs M, Montillo M, Zinzani PL, et al. Activity of oral fludarabine phosphate in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2001;19:4252-8.
11. Plosker GL, Figgitt DP. Oral fludarabine. *Drugs.* 2003;63:2317-23.
12. Rossi JF, Van Hoof A, De Boeck K, Johnson SA, Bron D, Foussard C, et al. Efficacy and safety of oral fludarabine phosphate in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2004;22:1260-7.
13. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of fludarabine for B-cell chronic lymphocytic leukaemia. 2001. Disponible en: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/NICEfludarab_E_29guidance.pdf
14. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of fludarabine for B-cell chronic lymphocytic leukaemia. Fludarabine Annex: cost-effectiveness. 2001. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/fludarabine3.pdf>
15. Base de datos del medicamento. Colegio Oficial de Farmacéuticos. 2008. Disponible en: <http://www.portalfarma.com>
16. E-Salud. Base de datos de costes españoles. Oblikue Consulting. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>
17. Ojeda B, De Sande LM, Casado A, Merino P, Casado MA. Cost-minimisation analysis of pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride versus topotecan in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer in Spain. *Br J Cancer.* 2003;89:1002-7.
18. Instituto Nacional de Estadística (INE) 2007. Encuesta Anual de Estructura Salarial 2004-2005. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np487.pdf>
19. Claxton K, Schupfer M, McCabe C, Briggs A, Akehurst R, Buxton M, et al. Probabilistic sensitivity analysis for NICE technology assessment: not an optional extra. *Health Economics.* 2005;14:339-47.
20. Briggs AH. Probabilistic Analysis of Cost-Effectiveness Models: Statistical Representation of Parameter Uncertainty. *Value in Health.* 2005;8:1-2.
21. Herold M, Hieke K. Costs of drug delivery for CHOP, COP/CVP, and fludarabine: an international assessment. *Value Health.* 2003;6:167-74.
22. Sweetenham J, Hieke K, Kerrigan M, Howard P, Smartt PF, McIntyre AM, et al. Cost-minimization analysis of CHOP, fludarabine and rituximab for the treatment of relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma in the U.K. *Br J Haematol.* 1999;106:47-54.
23. Herold M, Hieke K. Costs of toxicity during chemotherapy with CHOP, COP/CVP, and fludarabine. *Eur J Health Econ.* 2002;3:166-72.
24. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Disponible en: <http://www.nice.org.uk/newsevents/infocus/infocusarchive/measuringeffectivenessandcosteffectivenesstheqaly.jsp>