Coste-efectividad del tratamiento de la anemia inducida por quimioterapia con agentes estimuladores de la eritropoyesis

César A. Rodríguez Sánchez · Adrián Alegre ·
Javier Cassinello · Laura Gutiérrez · Carlos Crespo ·
Alba Villacampa · Evelyn Walter

Published online: 7 August 2013
© Springer International Publishing Switzerland 2013

Resumen *Objetivo* Evaluar la eficiencia de los agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) en el manejo de la anemia inducida por quimioterapia en España, que afecta hasta al 68% de los pacientes tratados con quimioterapia en Europa.

Métodos Se realizó una revisión sistemática y se elaboró un árbol de decisión integrando la eficacia de darbepoetina alfa semanal y cada 3 semanas, epoetina alfa y beta semanales, y el uso de recursos (fármacos, administración, visitas y analíticas) asociado durante 12 semanas de tratamiento. *Perspectiva*: Sistema Sanitario Español. Los costes se expresaron en

euros de 2012. *Análisis de sensibilidad*: modificando la eficacia y los costes unitarios, incorporando el uso de hierro y variando el porcentaje de pacientes con incremento de dosis. *Resultados* Se consideró, en base a datos publicados, que un 73% de los pacientes respondían a las 16 semanas (respuesta definida como proporción de pacientes que alcanzan niveles de hemoglobina ≥ 12 g/dL o que incrementan la hemoglobina en ≥ 2 g/dL) a darbepoetina alfa y un 68% a epoetina alfa y beta semanal, aunque un 29,63% de los pacientes con epoetina precisan incrementar la dosis. Los microgramos ($1 \mu\text{g} = 200 \text{ UI}$) necesarios por tratamiento fueron en promedio de 1.865, 1.679, 2.433 y 2.042 para darbepoetina alfa cada 3 semanas, darbepoetina alfa semanal, epoetina alfa semanal y epoetina beta semanal, respectivamente. El coste directo medio fue de 3.419 €, 3.478 €, 3.499 € y 4.075 € para darbepoetina alfa administrada cada 3 semanas, darbepoetina alfa semanal, epoetina alfa semanal y epoetina beta semanal. El coste medio por respuesta fue de 4.684 €, 4.764 €, 5.145 € y 5.992 €, respectivamente. Darbepoetina alfa resultó en promedio más efectiva y menos costosa que epoetina alfa semanal y epoetina beta semanal en los análisis de sensibilidad.

Conclusiones Darbepoetina alfa demostró mayor eficiencia para el Sistema Sanitario comparada con epoetina alfa semanal y epoetina beta semanal, gracias a una mayor eficacia y menores costes medios de tratamiento.

Palabras clave Coste-efectividad · Anemia inducida por quimioterapia · Agentes estimuladores de la eritropoyesis · España

Abstract *Objective* This study evaluates the efficiency of the erythropoiesis-stimulating agents in the management of chemotherapy-induced anaemia (CIA) in Spain. CIA affects 68% of the patients treated with chemotherapy in Europe.

C.A. Rodríguez Sánchez (✉)
Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de
Salamanca, Pº San Vicente, 58-182, 37007 Salamanca, España
e-mail: crodriguez@oncologiasalamanca.org

A. Alegre
Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario
de la Princesa, Madrid, España

J. Cassinello
Servicio de Oncología Médica, Hospital General de Guadalajara,
Guadalajara, España

L. Gutiérrez
Departamento de Farmacoeconomía, Amgen S.A., Barcelona,
España

C. Crespo
Departamento de Estadística, Universidad de Barcelona,
Barcelona, España

C. Crespo · A. Villacampa
Health Economics & Outcome Strategies, Oblique Consulting
S.L., Barcelona, España

E. Walter
IPF Institute for Pharmacoeconomic Research, Viena, Austria

Method A systematic review and a decision tree were developed based on the efficacy of weekly darbepoetin-alfa, darbepoetin-alfa every three weeks, weekly epoetin-alfa and weekly epoetin-beta and the associated resources (drugs, administration, visits and blood tests) during a 12-week treatment. **Perspective:** Public health system. Costs were expressed in 2012 euros. **Sensitivity analysis:** efficacy variations, unit costs, iron use, and variations in the rate of patients with dose increases.

Results According to published data, the hematopoietic response rate at week 16 (proportion of patients achieving hemoglobin ≥ 12 g/dL or a Hb increase of ≥ 2 g/dL from baseline) is 73% for patients treated with darbepoetin-alfa, and 68% for patients treated with weekly epoetin-alfa and weekly epoetin-beta. Among epoetin-treated patients, 29.63% required a dose increase, and the average amount of micrograms needed for each treatment was 1,865, 1,679, 2,433, and 2,042 (1 μg = 200 IU) for weekly darbepoetin-alfa, darbepoetin-alfa every three weeks, weekly epoetin-alfa and weekly epoetin-beta, respectively. Average direct costs were €3,419, €3,478, €3,499, and €4,075 for weekly darbepoetin-alfa, darbepoetin-alfa every three weeks, weekly epoetin-alfa, and weekly epoetin-beta, respectively. The average cost per response was €4,684, €4,764, €5,145, and €5,992, respectively. On average, darbepoetin-alfa was more effective and less costly than weekly epoetin-alfa and weekly epoetin-beta in sensitivity analyses.

Conclusion Darbepoetin-alfa showed to be an efficient treatment for the public health system to treat CIA, and was, on average, more effective and less costly than epoetin-alfa and epoetin-beta.

Keywords Cost-effectiveness · Chemotherapy-induced anaemia · Erythropoiesis-stimulating agents · Spain

Introducción

En España el cáncer es en la actualidad una de las enfermedades con mayor relevancia en términos de salud pública [1]. Según los datos de 2008 del estudio GLOBOCAN [2], la incidencia del cáncer en España es de 241,4 casos por cada 100.000 habitantes (309,9 en el caso de los hombres y 187,0 en el de las mujeres) y la prevalencia estimada a 5 años es de 1.397,4 casos por cada 100.000 habitantes (1.632,4 en hombres y 1.172,3 en mujeres) [2]. El cáncer fue la primera causa de muerte en España en 2006, con 98.048 muertes (62,4% hombres), lo que supone que tres de cada diez defunciones en hombres y dos de cada diez en mujeres fueron causadas por esta enfermedad [1, 3]. Además de las altas tasas de mortalidad, el cáncer se asocia a una elevada carga de morbilidad, siendo la pérdida de años de vida debida al

cáncer y ajustada en función de la discapacidad, de 21 años por cada 1.000 habitantes; el 16% de la carga total de enfermedad en la población española [1, 4].

Actualmente, debido principalmente al diagnóstico precoz, a los tratamientos quirúrgicos más especializados y a los nuevos tratamientos sistémicos (quimioterapia, hormonoterapia y terapias biológicas), así como a las mejores técnicas de radioterapia, la supervivencia de los pacientes oncológicos ha aumentado [5]. En España, esta supervivencia alcanza el 44% a 5 años en hombres y el 56% en mujeres [6]. El uso de fármacos quimioterápicos conlleva, sin embargo, una serie de efectos secundarios, ya que no solo ejercen su efecto sobre las células tumorales, sino también sobre tejidos sanos [5]. La gran mayoría de los agentes quimioterápicos afecta negativamente al sistema hematopoyético, siendo la anemia inducida por quimioterapia (AIQ) la complicación más frecuente en pacientes con cáncer, puesto que afecta hasta al 68% de ellos en Europa [5, 7–9]. La anemia se asocia a una mayor astenia de los pacientes, lo que causa un importante impacto negativo en la vida diaria de estos. Además, la anemia no diagnosticada o no tratada comporta una reducción de la calidad de vida [8, 10]. Datos de ensayos clínicos han mostrado que niveles bajos de hemoglobina (Hb) (se diagnostica anemia cuando los niveles están por debajo de 10 g/dL) dan lugar a una mayor astenia y una reducción de la productividad, y que la calidad de vida de los pacientes con cáncer se correlaciona directamente con la gravedad de la anemia que padecen [9]. La AIQ parece ser, además, un factor de mal pronóstico en los pacientes oncológicos [7, 11].

La anemia grave, que cursa con niveles de Hb por debajo de los 8 g/dL, puede ser corregida rápidamente con transfusiones de hematíes [12]. Sin embargo, en los pacientes con anemia leve o moderada (niveles de Hb de entre 11,0–11,9 g/dL o 8,0–10,9 g/dL, respectivamente), los beneficios de las transfusiones deben ser evaluados frente a los riesgos asociados, entre los que destacan la transmisión potencial de hepatitis vírica u otras infecciones, el deterioro de la inmunidad humoral, el exceso de hierro, la sobrecarga del volumen sanguíneo o la congestión cardíaca, lo que conlleva una disminución de la supervivencia de los pacientes [13–15]. Además, se deben tener en cuenta los cambios que pueden sufrir los componentes sanguíneos durante su almacenamiento, que podrían estar relacionados con algunos de los efectos adversos provocados por las transfusiones sanguíneas [16]. Por todo ello, las guías ASCO/ASH recomiendan utilizar adecuadamente los agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) con el objetivo de evitar las transfusiones [17].

Los AEE corrigen los niveles inadecuados de Hb, reducen la necesidad de transfusiones de hematíes y sus riesgos asociados, y mejoran la calidad de vida de los pacientes [8]. Los AEE están indicados en el tratamiento de la AIQ en pacientes con tumores no mieloides para aumentar la Hb hasta

un nivel a partir del cual se eviten las transfusiones sanguíneas [8]. Asimismo, en los pacientes tratados con AEE se observan mejoras en los niveles de astenia. Esto puede implicar mejoras tanto en su calidad de vida como en el tratamiento quimioterápico que reciben, ya que al mejorar los niveles de astenia, podrán ser tratados con las dosis adecuadas de fármacos quimioterapéuticos sin necesidad de cambios en la posología o la pauta para evitar este efecto adverso [18–22]. Los AEE recomendados en el tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer incluyen darbepoetina alfa (Amgen Europe B.V.), epoetina alfa (Janssen-Cilag, S.A.) y epoetina beta (Roche Registration Limited) [23–25].

Durante el análisis de algunos ensayos con AEE, se observaron resultados que podían estar indicando un posible aumento del riesgo de mortalidad y progresión de la enfermedad cuando se mantenían niveles altos de Hb en los ensayos en cáncer. A raíz de estas alertas, las recomendaciones de uso, así como las fichas técnicas de los AEE se modificaron en varias ocasiones [26]. El objetivo terapéutico se cambió para que el tratamiento se incrementase solamente hasta que el nivel de Hb fuese suficiente para evitar la necesidad de transfusiones. De esta manera, la guía de práctica clínica de la *American Society of Clinical Oncology* en colaboración con la *American Society of Hematology* recomienda administrar AEE cuando el valor de Hb sea inferior a 10 g/dL [17]. Asimismo, cuando el valor de la Hb está entre 10 y 12 g/dL deben valorarse las circunstancias clínicas concretas del paciente [17].

Las guías europeas de la EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) y la ESMO (*European Society for Medical Oncology*) también recogen estos cambios en el uso de AEE en el tratamiento de la AIQ [27, 28]. Esto ha provocado que los nuevos estudios consideren que un paciente tiene respuesta hematopoyética cuando alcanza niveles de al menos 11 g/dL [17, 26].

Ensayos clínicos han demostrado que, en pacientes con AIQ, darbepoetina alfa incrementa los niveles de Hb de forma efectiva y reduce los requerimientos de transfusiones de hematíes tanto en pacientes con tumores sólidos como en los que presentan neoplasias linfoproliferativas [23]. De la misma manera, varios estudios clínicos han demostrado la eficacia del tratamiento con epoetina alfa y epoetina beta en pacientes con AIQ en el aumento de los niveles de Hb y la disminución de las necesidades de transfusiones de hematíes [24, 25].

Epoetina alfa y epoetina beta pueden administrarse semanalmente o tres veces a la semana [24, 25]. Por otro lado, darbepoetina alfa se puede administrar una vez cada tres semanas o una vez por semana [23].

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficiencia de los AEE en el manejo de la AIQ en España en base a las pautas de administración recomendadas según la ficha técnica [23–25].

Métodos

Metodología general

Se realizó una revisión sistemática en la base de datos PubMed con el objetivo de obtener estudios comparativos con datos de eficacia de las opciones terapéuticas. Los términos claves de la búsqueda fueron darbepoetina alfa, epoetina alfa, epoetina beta y anemia inducida por quimioterapia (Fig. 1). El algoritmo de búsqueda en el que se basó la revisión sistemática incluyó ensayos clínicos de fase III aleatorizados, que hubieran sido publicados desde el año 2000 hasta febrero de 2013. Los criterios de la selección de estudios fueron los siguientes:

Criterios de inclusión

- Pacientes con enfermedades no mieloides que padecían AIQ.
- Estudios clínicos aleatorizados de fase III.
- Periodo de seguimiento de los estudios de 16 semanas.
- Parámetros de eficacia estudiados:
 - (A) Respuesta hematopoyética definida como Hb $\geq$ 12 g/dL o incremento de la Hb de $\geq$ 2 g/dL.
 - (B) Respuesta hematopoyética definida como Hb $\geq$ 11 g/dL o incremento de la Hb de $\geq$ 2 g/dL.

Criterios de exclusión

- Estudios con pautas o dosis de tratamiento diferentes de las que figuran en las fichas técnicas [23–25].
- Estudios en que los pacientes solo sean tratados con AEE combinado con hierro.

A partir de esta revisión, se construyó un árbol de decisión que integró la eficacia de los AEE con el uso de recursos sanitarios y los costes españoles.

Sujetos del estudio

La población objetivo del análisis de coste-efectividad fue la formada por los pacientes con enfermedades no mieloides que padecían AIQ y que mostraban las mismas características clínicas que los incluidos en los ensayos clínicos a partir de los cuales se obtuvieron los datos clínicos del modelo tras la revisión sistemática [20, 29].

Opciones de tratamiento comparadas

Los pacientes referidos podían ser tratados con cuatro opciones terapéuticas:

- Darbepoetina alfa semanal (DAQW)
- Darbepoetina alfa administrada cada 3 semanas (DAQ3W)
- Epoetina alfa semanal (EPO-AQW)
- Epoetina beta semanal (EPO-BQW)

Figura 1 Algoritmo de búsqueda de la revisión bibliográfica

Se excluyeron del análisis epoetina alfa y epoetina beta administradas 3 veces por semana por su bajo uso en la práctica clínica habitual española y por el elevado consumo de recursos que generan [30].

Modelo

El modelo consideró la probabilidad de respuesta hematopoyética, la probabilidad de respuesta tras incrementar la dosis de tratamiento y la probabilidad de ausencia de respuesta, para estimar los costes y la respuesta global asociada a cada opción terapéutica (Fig. 2).

El modelo permitió calcular la dosis total necesaria de cada opción terapéutica, los costes medios por paciente, el coste por respuesta obtenida y el ratio coste-efectividad incremental (RCEI) de DAQ3W frente a las alternativas disponibles en España mediante la fórmula:

$$\frac{\text{Coste}_{\text{DAQ3W}} - \text{Coste}_{\text{comparador}}}{\text{Efectividad}_{\text{DAQ3W}} - \text{Efectividad}_{\text{comparador}}}$$

Ante la comparación de DAQ3W y DAQW, al tener la misma eficacia, se llevó a cabo un análisis de minimización de costes [19, 23].

Probabilidades del modelo

Las eficacias de los AEE para el tratamiento de la AIQ se han obtenido a partir de los estudios que cumplían los criterios de inclusión y exclusión de la revisión sistemática llevada a cabo [20, 29].

En el caso de las epoetinas, se consideró que la eficacia de la epoetina beta y de la epoetina alfa era la misma, ya que ambos AEE solamente difieren en su contenido de carbohidratos (α : 34%, β : 26%) [31].

Por otro lado, también en el tratamiento con epoetinas, las fichas técnicas permiten aumentar la dosis de 40.000 UI a 60.000 UI para alcanzar la respuesta hematopoyética [23–25]. En el modelo farmacoeconómico se ha incorporado el aumento de dosis acorde con lo observado en la literatura [30].

Número de administraciones y dosis por administración

A partir de las fichas técnicas [23–25], se asumió que los pacientes eran tratados con los siguientes regímenes terapéuticos:

- Darbepoetina alfa a una dosis de 150 μ g semanales.

Figura 2 Estructura del árbol de decisión

- Darbepoetina alfa administrada cada 3 semanas a una dosis de 500 µg.
- Epoetina alfa a una dosis de 40.000 UI por semana (200 µg considerando la equivalencia 1 µg = 200 UI).
- Epoetina beta semanal a una dosis de 30.000 UI (150 µg, considerando la equivalencia 1 µg = 200 UI).

Se fijó la finalización del tratamiento tras la ausencia de respuesta según las fichas técnicas de las alternativas terapéuticas comparadas [23–25] (Tabla 1):

- Para darbepoetina alfa administrada semanalmente o cada 3 semanas, se asumió que el tratamiento finalizaba tras 9 semanas si el paciente no respondía.
- Para el tratamiento con epoetina alfa y beta semanalmente, cuando los pacientes no respondían tras 4 semanas de tratamiento se doblaba o incrementaba la dosis hasta las 60.000 UI durante 4 semanas más. En caso de respuesta, esta dosis se mantenía hasta la semana 12, y si no había respuesta, el tratamiento finalizaba a la semana 8. En el modelo se asumió que un 29,63% de los pacientes tratados con epoetina requirieron un aumento de la dosis [30]. En el Tabla 1 se muestra el número de administraciones y la dosis necesaria a la semana por tratamiento administrado, en función de si los pacientes respondían al tratamiento sin necesidad de incrementar dosis, necesitaban incrementar dosis para responder o, por el contrario, no alcanzan la respuesta clínica.

Tabla 1 Número de administraciones durante 12 semanas de tratamiento y dosis por administración

	Pacientes que responden		Pacientes que responden tras incremento de dosis		Pacientes que no responden	
	Nº admin.	Dosis (µg)	Nº admin.	Dosis (µg)	Nº admin.	Dosis (µg)
DAQ3W	4	500	–	–	3	500
DAQW	12	150	–	–	9	150
EPO-AQW	12	200	4	200	4	200
			8	300	4	300
EPO-BQW	12	150	4	150	4	150
			8	300	4	300

Tabla 2 Distribución de los pacientes según lugar de administración y porcentaje de administraciones sincronizadas con quimioterapia en hospital de día

Lugar de administración	Darbepoetina alfa cada 3 semanas	Darbepoetina alfa semanal	Epoetina alfa y beta semanal
Hospital de día			
1ª administración	48%	45%	45%
Siguientes administraciones	48%	25%	25%
Hospitalización			
1ª administración	3%	3%	3%
Siguientes administraciones	3%	3%	3%
Asistencia domiciliaria			
1ª administración	11%	12%	12%
Siguientes administraciones	7%	15%	15%
Autoadministración			
1ª administración	38%	40%	40%
Siguientes administraciones	42%	57%	57%
Sincronización con la administración de quimioterapia en pacientes tratados en hospital de día	Darbepoetina alfa cada 3 semanas	Darbepoetina alfa semanal	Epoetina semanal
1ª administración	70%	50%	50%
Siguientes administraciones	70%	27%	27%

Análisis del uso de recursos y costes

Para el cálculo del uso de recursos y costes asociados al tratamiento de la AIQ los pacientes fueron distribuidos en el modelo en base a la opinión de expertos, según el lugar de administración del tratamiento, tanto para la primera administración como para la segunda y subsiguientes (Tabla 2).

Los posibles lugares para la administración fueron: administración en hospital de día, administración hospitalaria en pacientes ingresados, administración domiciliaria por un profesional sanitario y autoadministración (Tabla 2). En el caso de la administración en un hospital de día, se tuvieron en cuenta el porcentaje de administraciones de AEE que se sincronizaban con la quimioterapia.

Con respecto a la imputación de costes de administración se realizaron las siguientes asunciones:

- En pacientes tratados en el hospital de día, el coste de administración de los AEE se asumió igual al coste total

de la tarifa de hospital de día [32] para aquellos pacientes que no recibían quimioterapia intravenosa (y que, por tanto, iban al hospital de día solo para el manejo de la anemia), y de 0 € para aquellos pacientes que recibían en la misma sesión tratamiento para su enfermedad de base (es decir, la administración del AEE no suponía costes adicionales).

- En pacientes hospitalizados, se consideró que el motivo de la hospitalización no era, de forma general, la anemia sino la patología subyacente. Por tanto, se asumió que el coste atribuible a la administración del AEE era de 0 €.
- En el caso de la autoadministración, se consideró que esta no generaba ningún coste adicional relacionado con la administración.

En la Tabla 3 se muestra el porcentaje mínimo y máximo de pacientes que precisaron visitas del personal sanitario y analíticas en función del tipo de paciente y del AEE administrado, según la opinión de expertos. Para el cálculo de los

Tabla 3 Porcentaje mínimo y máximo de pacientes que requirieron visitas de personal sanitario y analíticas

	Hospitalizado	Hospital de Día	Atención Domiciliaria	Autoadministración
<i>Pacientes respondedores sin necesidad de incrementar dosis</i>				
Visita médico de Atención Primaria (AP)	0	0%-25%	20%-80%	20%-60%
Visita domiciliaria médico AP	0	0	0%-20%	0%-20%
Visita enfermería AP	0	0%-10%	10%-80%	0%-20%
Visita domiciliaria enfermería AP	0	0	20%-25%	0
Analítica: hemograma	25%-100%	20%-100%	0%-100%	0%-100%
Analítica: ferritina	0%-20%	0%-20%	0	0
Analítica: transferrina	0%-20%	0%-20%	0	0
<i>Pacientes respondedores tras incremento de dosis</i>				
Visita médico de Atención Primaria (AP)	0	0%-25%	20%-80%	20%-60%
Visita domiciliaria médico AP	0	0	0%-20%	0%-20%
Visita enfermería AP	0	0%-10%	10%-80%	0%-20%
Visita domiciliaria enfermería AP	0	0	20%-25%	0%-20%
Analítica: hemograma	25%-100%	30%-100%	10%-100%	0%-100%
Analítica: ferritina	25%-100%	30%-100%	0%-50%	0%-50%
Analítica: transferrina	25%-100%	20%-100%	0%-50%	0%-50%
<i>Pacientes sin respuesta</i>				
Visita médico AP	0%-10%	0%-30%	20%-80%	20%-60%
Visita domiciliaria médico AP	0	0	0%-20%	0%-20%
Visita enfermería AP	0	0%-10%	10%-80%	0%-20%
Visita domiciliaria enfermería AP	0	0	20%-25%	0%-20%
Analítica: hemograma	25%-100%	20%-100%	0%-100%	0%-100%
Analítica: ferritina	20%-50%	20%-50%	0%-50%	0%-50%
Analítica: transferrina	20%-50%	20%-50%	0%-50%	0%-50%

AP = Atención Primaria

costes de visitas y analíticas del caso base, se utilizó el punto medio entre el mínimo y el máximo.

Los costes (euros, marzo de 2012) incluidos en el modelo fueron los atribuidos a la administración, visitas del personal sanitario, analíticas y fármacos, expresados estos últimos en precio de venta del laboratorio (Tabla 4) [33, 34].

Perspectiva y horizonte temporal

El análisis se llevó a cabo desde la perspectiva del Sistema Sanitario de España (solo se consideraron los costes médicos directos). Se estimaron los costes de manejo de los pacientes para un periodo de 12 semanas. Todos los costes se expresaron en euros, a marzo de 2012. No se aplicó tasa de descuento alguna debido a que el periodo de tiempo considerado fue inferior a un año.

Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad determinativo para estudiar la robustez de los resultados obtenidos con el modelo desarrollado. Durante el proceso, las asunciones y parámetros caracterizados por la incertidumbre fueron variados sistemáticamente para analizar el efecto de estos cambios en el resultado del análisis. Las variables estudiadas en el análisis de sensibilidad fueron las siguientes:

- La eficacia (proporción de pacientes que responden al tratamiento) de los estudios identificados en la revisión sistemática, pero que no cumplieran estrictamente con los criterios de inclusión y exclusión.
- El coste no farmacológico asociado al tratamiento en $\pm 20\%$.
- Incluir el coste y el efecto sobre la respuesta terapéutica al añadir hierro (200 mg cada 3 semanas para el tratamiento con DAQ3W o 100 mg cada semana para el resto de comparadores).

Tabla 4 Costes unitarios

Costes farmacológicos	€ (marzo de 2012)	Referencia
Darbepoetina alfa cada 3 semanas	1,73 €/μg	CGCOF, 2012 [34]
Darbepoetina alfa semanal	1,66 €/μg	CGCOF, 2012 [34]
Epoetina alfa	1,17 €/μg*	CGCOF, 2012 [34]
Epoetina beta	1,68 €/μg*	CGCOF, 2012 [34]
Hierro intravenoso	9,9 € (100 mg)	CGCOF, 2012 [34]
	19,83 € (200 mg)	
Otros recursos sanitarios	Coste (€ 2012)	Referencia
Hospital de día oncológico	278,61 €	Gisbert y Brosa, 2012 [33]
Visita médico AP	49,94 €	Gisbert y Brosa, 2012 [33]
Visita domiciliaria médico AP	68,83 €	Gisbert y Brosa, 2012 [33]
Visita enfermería AP	17,40 €	Gisbert y Brosa, 2012 [33]
Visita domiciliaria enfermería AP	33,02 €	Gisbert y Brosa, 2012 [33]
Analítica: hemograma	4,48 €	Gisbert y Brosa, 2012 [33]
Analítica: ferritina	10,53 €	Gisbert y Brosa, 2012 [33]
Analítica: transferrina	19,10 €	Gisbert y Brosa, 2012 [33]

* Se ha considerado la equivalencia de 1 μg = 200 UI
AP = Atención Primaria

- Porcentaje de pacientes a los que se dobla la dosis para alcanzar una respuesta (22,94%–42,80%), que corresponden al mínimo y máximo reportado en los estudios [30].
- Uso de recursos derivado de las respuestas del panel de expertos (mínimo y máximo) (Tabla 3).

Resultados

Revisión sistemática

En la revisión sistemática desarrollada se identificaron 16 artículos susceptibles de ser incluidos en el modelo [19, 20, 35–48] (Fig. 1). De ellos, se excluyeron 9 [35–40, 42, 43, 48] por estudiar pautas de tratamiento diferentes a las utilizadas en las fichas técnicas, y 6 artículos [35, 37, 40, 41, 46] analizaban parámetros de eficacia distintos de los establecidos en este estudio. Además 6 estudios [19, 38, 39, 43, 44, 47] que definían la respuesta hematopoyética como una Hb ≥ 11 g/dL o un incremento de la Hb de ≥ 2 g/dL, solo analizaban la respuesta hematopoyética con darbepoetina alfa, por lo que, al no ser comparables con estudios con epoetinas, se tuvieron que eliminar del análisis.

Por tanto, y tras una revisión completa de los artículos y aplicando los criterios de inclusión y exclusión, solamente dos estudios proporcionaron datos de eficacia válidos y con poblaciones similares [20, 29].

- Bastit y cols. [20] demostraron, en un ensayo clínico abierto, aleatorizado, multicéntrico y de fase IIb, la seguridad y eficacia de darbepoetina alfa administrada a dosis fijas de 500 μg cada 3 semanas durante 12 semanas en pacientes con cáncer y AIQ ($n = 398$), que

recibieron o no hierro como tratamiento concomitante. Tras 16 semanas de seguimiento, el 73% de los pacientes tratados con darbepoetina alfa y sin tratamiento concomitante con hierro desarrollaron una respuesta hematopoyética, definida como la proporción de pacientes que alcanzan niveles de Hb ≥ 12 g/dL o que incrementan la Hb en ≥ 2 g/dL.

- Gabrilove y cols. [29] llevaron a cabo un ensayo clínico abierto, multicéntrico, no aleatorizado y con un solo grupo de tratamiento con epoetina alfa administrada semanalmente a una dosis de 40.000 UI, en el que estudiaron la respuesta hematopoyética ($n = 3.012$) durante 16 semanas de seguimiento. Así, los pacientes recibieron 40.000 UI de epoetina alfa una vez a la semana con un posible aumento de la dosis hasta 60.000 UI por semana. A las 16 semanas, el 68% de los pacientes desarrollaron una respuesta hematopoyética.

De los estudios identificados durante la revisión bibliográfica, pero que no cumplían los criterios de inclusión y exclusión establecidos para integrar sus resultados de eficacia en el caso base del modelo, caben destacar dos, el estudio de Auerbach y cols. [49] en que se describe una respuesta hematopoyética definida como un incremento de la Hb de al menos 2 g/dL o unos niveles de Hb ≥ 12 g/dL del 76% para DAQ3W a una dosis de 500 μg con o sin hierro (sin dar resultados por separado); y el estudio de Witzig y cols. [47], que demostró que el 73% de los pacientes tratados con EPO-AQW administrada a una dosis de 40.000 UI semanalmente durante 16 semanas alcanzaban respuesta hematopoyética, aunque en este caso la definición de respuesta fue un incremento de la Hb ≥ 2 g/dL. Los resultados de estos estudios fueron incorporados al análisis de sensibilidad.

Figura 3 Coste medio por respuesta terapéutica (€).
 DAQW = darbepoetina alfa semanal. DAQ3W = darbepoetina alfa administrada cada 3 semanas. EPO-AQW = epoetina alfa semanal. EPO-BQW = epoetina beta semanal

DAQW = darbepoetina alfa semanal

DAQ3W = darbepoetina alfa administrada cada 3 semanas

EPO-AQW = epoetina alfa semanal

EPO-BQW = epoetina beta semanal

Asimismo, se analizó la influencia del uso de hierro en los resultados de respuesta.

Análisis de coste-efectividad

Uno de los parámetros estudiados por el modelo fueron los microgramos (o UI considerando la equivalencia $1 \mu\text{g} = 200 \text{ UI}$) administrados con cada opción terapéutica comparada. Las dosis medias administradas a cada paciente tratado con DAQ3W, DAQW, EPO-AQW o EPO-BQW fueron de $1.865 \mu\text{g}$, $1.679 \mu\text{g}$, $2.433 \mu\text{g}$ y $2.042 \mu\text{g}$, respectivamente. Asimismo, el coste farmacológico medio asociado a cada tratamiento fue de $3.235,03 \text{ €}$, $2.793,95 \text{ €}$, $2.844,82 \text{ €}$ y $3.420,87 \text{ €}$, respectivamente.

Cuando, además de considerar los costes farmacológicos, se incluyeron otros costes directos (administración, visitas y analíticas) asociados al tratamiento con DAQ3W, DAQW, EPO-AQW y EPOB-QW, se obtuvieron costes medios de $3.419,19 \text{ €}$, $3.477,64 \text{ €}$, $3.498,79 \text{ €}$ y $4.074,85 \text{ €}$ por paciente, respectivamente. Finalmente y considerando las tasas de respuesta al tratamiento, el coste medio por respuesta a ascendió a $4.683,82 \text{ €}$, $4.763,89 \text{ €}$, $5.145,28 \text{ €}$ y $5.992,42 \text{ €}$ para DAQ3W, DAQW, EPO-AQW y EPOB-QW, respectivamente (Fig. 3).

En el análisis de minimización de costes, se demostró que DAQ3W generaba ahorros medios de $58,45 \text{ €}$ por paciente frente a DAQW en un periodo de 12 semanas. Con respecto a las opciones de tratamiento con EPO-AQW y EPOB-QW, DAQ3W resultó una opción dominante.

En el análisis de sensibilidad se observó que la variable que más afectaba a los resultados en términos de coste y coste por respuesta conseguida fue la inclusión en el modelo de la administración de hierro a los pacientes (Tabla 5). En este caso, los costes directos resultaron más elevados que en

el caso base para todas las alternativas comparadas, aunque se mantuvo la conclusión de que DAQ3W era la alternativa dominante. El coste por respuesta para darbepoetina fue más bajo que en el escenario base, y el coste por respuesta con epoetina alfa y beta fue más elevado que en el caso base; sin embargo continuó confirmando la mayor eficiencia de darbepoetina alfa.

Discusión

El árbol de decisiones desarrollado demostró cómo el tratamiento con darbepoetina alfa resulta una opción terapéutica eficiente para el Sistema Sanitario en España. Durante un periodo de tratamiento de 12 semanas, DAQ3W resulta la opción más coste-efectiva, y muestra ahorros en términos de costes directos (farmacológicos, administración, visitas y analíticas) de alrededor de 58 € por paciente en comparación con DAQW. La ventaja de coste sobre EPO-AQW y EPO-BQW aún resulta más notable, con ahorros de hasta $79,60 \text{ €}$ y $655,66 \text{ €}$ por paciente, respectivamente, y mejores resultados en términos de eficacia, siendo de esta manera una opción dominante sobre el tratamiento con epoetina. Cabe destacar que estos resultados son favorables a darbepoetina alfa, a pesar de que el coste por microgramo de esta es mayor que el de las epoetinas.

Los resultados obtenidos en este análisis coinciden con los de otro modelo de coste-efectividad realizado por Pérez-Alcántara y cols. [30] en el año 2008. En ese estudio se analizaron los costes potenciales del uso de darbepoetina alfa una vez cada 3 semanas, epoetina alfa y epoetina beta en pautas de tres veces por semana y semanalmente en el tratamiento de pacientes con AIQ durante un periodo de 12

Tabla 5 Resultados del análisis de sensibilidad

	Eficacia (proporción de pacientes que responden al tratamiento)					
	Costes directos			Coste/Respuesta		
	Caso base	Auerbach y cols. 2010	Witzig y cols. 2005	Caso base	Auerbach y cols. 2010	Witzig y cols. 2005
DAQ3W	3.419 €	3.464 €	3.419 €	4.684 €	4.441 €	4.684 €
DAQW	3.478 €	3.522 €	3.478 €	4.764 €	4.515 €	4.764 €
EPO-AQW	3.499 €	3.499 €	3.547 €	5.145 €	5.145 €	4.859 €
EPO-BQW	4.075 €	4.075 €	4.115 €	5.992 €	5.992 €	5.638 €
± 20% del coste no farmacológico asociado al tratamiento						
	Costes directos			Coste/Respuesta		
	Caso base	Mínimo	Máximo	Caso base	Mínimo	Máximo
DAQ3W	3.419 €	3.382 €	3.456 €	4.684 €	4.633 €	4.734 €
DAQW	3.478 €	3.341 €	3.614 €	4.764 €	4.577 €	4.951 €
EPO-AQW	3.499 €	3.368 €	3.630 €	5.145 €	4.953 €	5.338 €
EPO-BQW	4.075 €	3.944 €	4.206 €	5.992 €	5.800 €	6.185 €
Administrar hierro						
	Costes directos		Con hierro	Coste/Respuesta		
	Caso base			Caso base		
DAQ3W	3.419 €		3.530 €	4.684 €		4.104 €
DAQW	3.478 €		3.887 €	4.764 €		4.520 €
EPO-AQW	3.499 €		3.855 €	5.145 €		5.281 €
EPO-BQW	4.075 €		4.434 €	5.992 €		6.074 €
% de pacientes a los que se incrementa la dosis para alcanzar una respuesta						
	Costes directos			Coste/Respuesta		
	Caso base	Mínimo	Máximo	Caso base	Mínimo	Máximo
DAQ3W	3.419 €	3.419 €	3.419 €	4.684 €	4.684 €	4.684 €
DAQW	3.478 €	3.478 €	3.478 €	4.764 €	4.764 €	4.764 €
EPO-AQW	3.499 €	3.434 €	3.607 €	5.145 €	5.050 €	5.304 €
EPO-BQW	4.075 €	3.937 €	4.305 €	5.992 €	5.789 €	6.331 €
Número máximo y mínimo de vistas y analíticas						
	Costes directos			Coste/Respuesta		
	Caso base	Mínimo	Máximo	Caso base	Mínimo	Máximo
DAQ3W	3.419 €	3.401 €	3.438 €	4.684 €	4.658 €	4.709 €
DAQW	3.478 €	3.456 €	3.499 €	4.764 €	4.734 €	4.793 €
EPO-AQW	3.499 €	3.475 €	3.523 €	5.145 €	5.110 €	5.180 €
EPO-BQW	4.075 €	4.051 €	4.099 €	5.992 €	5.957 €	6.027 €

DAQW = darbepoetina alfa semanal; DAQ3W = darbepoetina alfa administrada cada 3 semanas; EPO-AQW = epoetina alfa semanal; EPO-BQW = epoetina beta semanal

semanas. Los costes totales del tratamiento de la AIQ obtenidos por Pérez-Alcántara y cols. [30] con darbepoetina alfa administrada cada 3 semanas generaron un ahorro al hospital de 1.719,16 € y 1.426,43 € por paciente frente a epoetina alfa administrada 3 veces por semana y una vez por semana, respectivamente; y un ahorro de 1.751,56 € y de 765,40 € por paciente frente a la epoetina beta administrada 3 veces a la semana y semanalmente, respectivamente. Sin

embargo, al comparar estos resultados debe tenerse en cuenta que el coste de epoetina alfa utilizado por Pérez-Alcántara y cols. [30] era mayor que el empleado en el presente estudio, ya que en ese momento no existían fármacos biosimilares de epoetina alfa.

Por el contrario, otro modelo coste-efectividad desarrollado por Aapro y cols. en el que se comparó el coste-efectividad de diferentes AEE (epoetina alfa semanal, epoe-

tina beta semanal, darbepoetina alfa semanal y darbepoetina alfa administrada cada 3 semanas) en cinco países europeos entre los que se encontraba España [50], concluyó que epoetina alfa biosimilar era más coste-efectiva que los AEE originales (darbepoetina alfa, epoetina alfa y epoetina beta) en todos los escenarios de tratamiento [50]. Sin embargo, cabe destacar algunas limitaciones importantes de este estudio: en primer lugar, los costes asociados a los diferentes tratamientos se calcularon en base a dosis no aprobadas según las respectivas fichas técnicas; en segundo lugar, se asumió que la eficacia de los diferentes AEE era la misma por lo que se llevó a cabo una minimización de costes en lugar de un estudio de coste-efectividad tal y como indicaban los objetivos del estudio; y, finalmente, se calculó un promedio de costes para los cinco países analizados, lo cual es incorrecto según se desprende de guías de ISPOR [51].

Asimismo, la eficiencia de darbepoetina alfa en pacientes con AIQ y tumores no mieloides ha sido evaluada en Francia, obteniéndose resultados similares a los observados en este análisis [52]. Cabe destacar que, en este estudio desarrollado por Borget y cols. [52] se obtuvo que el tratamiento con DAQ3W incurría en menos costes por paciente que DAQW desde la perspectiva del Sistema de Salud (−180 €) y de la sociedad (−243 €), basándose en el ensayo clínico de Canon y cols. [19].

Durán y cols. [53] publicaron recientemente un estudio retrospectivo de bases de datos hospitalarias en el que compararon los costes del tratamiento de la AIQ con darbepoetina alfa, epoetina alfa y epoetina beta en cinco países europeos (Austria, Francia, Italia, Portugal y España) utilizando la metodología del *propensity score matching* para calcular el efecto de los diferentes tratamientos sobre los pacientes evitando posibles sesgos en los resultados [53]. Este estudio ratifica los resultados del presente análisis, ya que concluyó que el tratamiento de los pacientes con AIQ con darbepoetina alfa tenía un coste un 26% inferior al tratamiento con epoetina alfa y un 20% inferior al tratamiento con epoetina beta en España, con diferencias estadísticamente significativas [53].

Al interpretar los resultados del presente modelo coste-efectividad, hay que tener en cuenta que solo se incluyeron los costes sanitarios directos, que se derivan directamente de la patología y que sufraga el Sistema Nacional de Salud. Por tanto, los costes totales por paciente están infravalorados desde la perspectiva de la sociedad, ya que se excluyeron costes como son los debidos a la pérdida laboral o la baja productividad. Tampoco se consideró el tiempo ahorrado por los pacientes y el personal sanitario debido a la administración menos frecuente de DAQ3W, ni el coste oportunidad de usar los recursos sanitarios disponibles de manera más óptima.

Cabe destacar que, si bien los resultados obtenidos en nuestro estudio se basan en ensayos de fase III que son los

que aportan un mayor nivel de evidencia, de haberse evaluado con los estudios observacionales [9, 11, 54] los resultados farmacoeconómicos hubiesen sido similares al tener una respuesta hematopoyética muy parecida. Sin embargo, en nuestro análisis final, se descartó esta posibilidad ya que no existen estudios observacionales que evalúen la eficacia con epoetina alfa y beta en poblaciones comparables a la analizada.

Conclusiones

DAQ3W es el AEE que presenta la mayor eficiencia para el Sistema Sanitario a las 12 semanas, comparado con DAQW, EPO-AQW y EPO-BQW, en el tratamiento de la AIQ. Por tanto, la elección de DAQ3W como tratamiento para la AIQ permite ahorrar costes al Sistema Sanitario, aumentando el porcentaje de pacientes respondedores.

Fuente de financiación del trabajo Estudio financiado por Amgen, S.A.

Declaración de publicación preliminar Los resultados fueron presentados en el 2º Simposio Nacional de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Madrid 2012.

Agradecimientos Queremos agradecer a Ferrán Pérez Alcántara de la consultora Oblikue Consulting su colaboración inestimable en el desarrollo y consecución de este proyecto. También queremos agradecer al Dr. Luis Chara Velarde, del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de Guadalajara la revisión del manuscrito.

Conflicto de intereses El Dr. C.R.S., el Dr. A.A., el Dr. J.C. y la Dra. E.W. forman parte del panel de asesores de Amgen, remunerados por la investigación. C.C. y A.V. trabajan para la consultora Oblikue Consulting, que recibió honorarios de Amgen en concepto de ayuda a la investigación. L.G. trabaja en Amgen y posee acciones de la compañía.

Bibliografía

1. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2010 [Citado: 15-03-2012]. Disponible en: <http://www.msps.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ActualizacionEstrategiaCancer.pdf>.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. [Citado: 15-03-2012]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
3. Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975–2006. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2009.
4. Fernández de Larrea-Baz N, Álvarez-Martín E, Morant-Ginestar C, Gènova-Maleras R, Gil A, Pérez-Gómez B, et al. Burden of disease due to cancer in Spain. BMC Public Health. 2009;9:42.
5. Ferreiro J, García JL, Barceló R, Rubio I. Quimioterapia: efectos secundarios. Gac. Méd. Bilbao. 2003;100:69–74.

6. Ministerio de Sanidad y Consumo. La situación del cáncer en España. Disponible en: http://www.msps.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cancer-cardiopat%C3%ADa/CANCER/opsc_est2.pdf.pdf.
7. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004;40(15):2293–306.
8. Bustos A, Álvarez R, Aramburo PM, Carabantes F, Díaz N, Florián J, et al. Evaluation of clinical use and effectiveness of darbepoetin alfa in cancer patients with chemotherapy-induced anaemia. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(1):57–67.
9. Mel JR, Salar A, Rodríguez CA, Alegre A, González A, Cassinello J, et al. A prospective observational study of the effectiveness, safety, and effect on fatigue of darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anaemia. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(10):2931–42.
10. Cella D, Kallich J, McDermott A, Xu X. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Ann Oncol*. 2004;15(6):979–86.
11. Esquerdo G, Llorca C, Cervera JM, Orts D, Juárez A, Carrato A. Effectiveness of darbepoetin alfa in a cohort of oncology patients with chemotherapy-induced anaemia. Relationship between variation in three fatigue-specific quality of life questionnaire scores and change in haemoglobin level. *Clin Transl Oncol*. 2011;13(5):341–7.
12. World Health Organization (WHO). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). Disponible en: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>.
13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer and Chemotherapy Induced Anaemia. V1.2013. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anemia.pdf.
14. Shander A, Javidrooz M, Ozawa S, Hare GM. What is really dangerous: anaemia or transfusion? *Br J Anaesth*. 2011; 107(Suppl 1):i41–59.
15. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, Vansteenkiste J, Henry DH, Fleishman A, et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):2838–47.
16. Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T, Blackstone EH. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2008;358(12):1229–39.
17. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Somerfield MR, Temin S. American society of clinical oncology/American society of hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Oncol Pract*. 2010;6(6):317–20.
18. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, Barata F, Font A, Fiegl M, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(16):1211–20.
19. Canon JL, Vansteenkiste J, Bodoky G, Mateos MV, Bastit L, Ferreira I, Rossi G, et al. Randomized, double-blind, active-controlled trial of every-3-week darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia. *J Nat Cancer Inst*. 2006; 98(4):273–84.
20. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, Gaede B, Pinter T, Suto TS, et al. Randomized, multicentre, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alfa administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *Clin Oncol*. 2008;26(10):1611–8.
21. Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH, Merkel DE. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24(6):547–61.
22. Ross SD, Allen IE, Henry DH, Seaman C, Sercus B, Goodnough LT. Clinical benefits and risks associated with epoetin and darbepoetin in patients with chemotherapy-induced anemia: a systematic review of the literature. *Clin Ther*. 2006;28(6):801–31.
23. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Aranesp®. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Eprex®. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.
25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Neorecormon®. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.
26. Wauters I, Vansteenkiste J. Erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: reflections on safety. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011;4(4):467–76.
27. Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist*. 2008;13(Suppl 3):33–6.
28. Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F. (ESMO Guidelines Working Group). Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines for use. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 5):v244–7.
29. Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhorn LH. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol*. 2001;19:2875–82.
30. Pérez-Alcántara F, Badía X, Riera M, Vieta A, Arocho R. Modelo de impacto presupuestario de la administración de darbepoetina alfa cada 3 semanas comparado con la administración de epoetina alfa y epoetin beta 3 veces por semana y semanalmente en pacientes con anemia inducida por quimioterapia. *Rev Esp Econ Salud*. 2008;7(1):41–8.
31. Munson PL. Principles of pharmacology: basic concepts & clinical applications. London: Chapman & Hall; 1995.
32. Sevilla E, del Hoyo L. Estudio de la utilización de eritropoyetina en pacientes oncológicos. *Farm Hosp*. 2000;24(6):398–405.
33. Gisbert R, Brosa M. eSalud 2012, Base de Datos de Costes Sanitarios en España. [Citado: 15-03-2012]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes>.
34. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF). Bot Plus Web. [Citado: 15-03-2012]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>.
35. Fujisaka Y, Sugiyama T, Saito H, Nagase S, Kudoh S, Endo M, et al. Randomized, phase III trial of epoetin- β to treat chemotherapy-induced anaemia according to the EU regulation. *Br J Cancer*. 2011;105(9):1267–72.
36. Steensma DP, Sloan JA, Dakhil SR, Dalton R, Kahanic SP, Prager DJ, et al. Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-associated anemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(1):97–105.
37. Vansteenkiste J, Hedenus M, Gascon P, Bokemeyer C, Ludwig H, Vermorken J, et al. Darbepoetin alfa for treating chemotherapy-induced anemia in patients with a baseline hemoglobin level <10 g/dL versus $\geq$ 10 g/dL: an exploratory analysis from a randomized, double-blind, active-controlled trial. *BMC Cancer*. 2009;9:311.
38. Hernández E, Ganly P, Charu V, Dibenedetto J, Tomita D, Lillie T, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled

- trial of every-3-week darbepoetin alfa 300 micrograms for treatment of chemotherapy-induced anemia. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(9):2109–20.
39. Tsuboi M, Ezaki K, Tobinai K, Ohashi Y, Saijo N. Weekly administration of epoetin beta for chemotherapy-induced anemia in cancer patients: results of a multicenter, Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Jpn J Clin Oncol.* 2009;39(3):163–8.
40. Pirker R, Ramlau RA, Schuette W, Zatloukal P, Ferreira I, Lillie T, et al. Safety and efficacy of darbepoetin alpha in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer treated with platinum plus etoposide. *J Clin Oncol.* 2008;26(14):2342–9.
41. Klinger M, Arias M, Vargemezis V, Besarab A, Sulowicz W, Gernholtz T, et al. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(6):989–1000.
42. Kotasek D, Canon JL, Mateos MV, Hedenus M, Rossi G, Taylor K. A randomized, controlled trial comparing darbepoetin alfa correction/maintenance dosing with weekly dosing for treating chemotherapy-induced anemia. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(6):1387–401.
43. Glaspy J, Vadhan-Raj S, Patel R, Bosserman L, Hu E, Lloyd RE, et al. Randomized comparison of every-2-week darbepoetin alfa and weekly epoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia: the 20030125 Study Group Trial. *J Clin Oncol.* 2006;24(15):2290–7.
44. Steensma DP, Molina R, Sloan JA, Nikcevic DA, Schaefer PL, Rowland, KM Jr, et al. Phase III study of two different dosing schedules of erythropoietin in anemic patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1079–89.
45. Hedenus M, Vansteenkiste J, Kotasek D, Austin M, Amado RG. Darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia: disease progression and survival analysis from four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Clin Oncol.* 2005;23(28):6941–8.
46. Chang J, Couture F, Young S, McWatters KL, Lau CY. Weekly epoetin alfa maintains hemoglobin, improves quality of life, and reduces transfusion in breast cancer patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2597–605.
47. Witzig TE, Silberstein PT, Loprinzi CL, Sloan JA, Novotny PJ, Mailliard JA, et al. Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alfa compared with placebo in anemic patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2606–17.
48. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, Barata F, Font A, Fiegl M, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Nat Cancer Inst.* 2002;94(16):1211–20.
49. Auerbach M, Silberstein PT, Webb RT, Averyanova S, Ciuleanu TE, Shao J, et al. Darbepoetin alfa 300 or 500 µg once every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *Am J Hematol.* 2010;85(9):655–63.
50. Aapro M, Cornes P, Sun D, Abraham I. Comparative cost efficiency across the European G5 countries of originators and a biosimilar erythropoiesis-stimulating agent to manage chemotherapy-induced anemia in patients with cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2012;4(3):95–105.
51. Drummond M, Barbieri M, Cook J, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR good research practices task force report. *Value Health.* 2009;12(4):409–18.
52. Borget I, Chouaid C, Demarteau N, Annemans L, Pujol JL. Cost-effectiveness of darbepoetin alpha in an every-3-week schedule. *Bull Cancer.* 2008;95(4):465–73.
53. Durán A, Spaepen E, Lamotte M, Walter E, Umuhire D, Lucioni C. Cost analysis: treatment of chemotherapy-induced anemia with erythropoiesis-stimulating agents in five European countries. *J Med Econ.* 2012;15(3):409–18.
54. Aerts JG, Swieboda-Sadlej A, Karanikiotis C, Labourey JL, Galid A, Wheeler T, et al. Use of darbepoetin alfa in European clinical practice for the management of chemotherapy-induced anaemia in four tumour types: final data from the CHOICE study. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(7):1089–99.