

ARTÍCULO ORIGINAL

Coste-efectividad de la combinación dutasterida y tamsulosina en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata en España

F. Antoñanzas^a, F. Brenes^b, J.M. Molero^c, A. Fernández-Pro^d, A. Huerta^e,
R. Palencia^e y J.M. Cozar^{f,*}

^a Departamento de Economía Aplicada, Universidad de la Rioja, Logroño, España

^b Centro de Atención Primaria Llefià (ABS6), Badalona, Barcelona, España

^c Centro de Salud San Andrés, Madrid, España

^d Centro de Salud de Menasalbas, Toledo, España

^e GlaxoSmithKline, Tres Cantos, Madrid, España

^f Servicio de Urología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

Recibido el 2 de noviembre de 2010; aceptado el 5 de noviembre de 2010

Accesible en línea el 26 de enero de 2011

PALABRAS CLAVE

Hiperplasia benigna de próstata;
combinación;
Tamsulosina;
Dutasterida;
Coste-efectividad

Resumen

Objetivos: evaluar el coste-efectividad incremental (CEI) de la combinación dutasterida y tamsulosina (DUT + TAM) de inicio frente al tratamiento más utilizado, tamsulosina (TAM), en pacientes con hiperplasia benigna de próstata (HBP) moderada-grave con riesgo de progresión. **Material y métodos:** se diseñó un modelo semi-Markov con un horizonte temporal a 4 y a 35 años desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español a partir del estudio CombAT. La efectividad de los tratamientos se midió en años de vida ajustados por calidad (AVAC). El uso de recursos sanitarios se obtuvo de un panel de expertos. Los costes unitarios proceden de tarifas publicadas por las Comunidades Autónomas. El coste del tratamiento farmacológico se expresa en PVP-IVA; en el caso de TAM se utilizó el precio del genérico y en el de DUT + TAM el de la combinación a dosis fija. Todos los costes se expresan en euros de 2010.

Resultados: DUT + TAM produce una mejoría incremental respecto a TAM de 0,06 AVAC a los 4 años y de 0,4 AVAC a los 35 años. El coste incremental de DUT + TAM es de 810,53 € a los 4 años y 3.443,62 € a los 35 años. Por tanto, El CEI de TAM + DUT respecto a TAM es 14.023,32 €/ AVAC y 8.750,15 €/ AVAC a los 4 y 35 años respectivamente.

Conclusiones: el tratamiento de inicio con la combinación DUT + TAM es un tratamiento coste-efectivo frente TAM, el tratamiento más habitual en la práctica clínica española, al encontrarse el ratio CEI por debajo del umbral que usualmente se considera para clasificar las tecnologías como coste-efectivas.

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cozarjm@yahoo.es (J.M. Cozar).

KEYWORDS

Benign prostatic hyperplasia;
Combination therapy;
Dutasteride;
Tamsulosin;
Cost-effectiveness

Cost-Effectiveness of the Combination Therapy of Dutasteride and Tamsulosin in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia in Spain

Abstract

Objectives: to evaluate the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of the combination therapy with dutasteride and tamsulosin (DUT + TAM) as initiation treatment versus the most used drug in Spain, tamsulosin (TAM), in the treatment of moderate to severe benign prostatic hyperplasia (BPH) with risk of progression.

Methods: a semi-Markov model was developed using 4-year and 35-year time horizons and from the Spanish National Healthcare Service perspective. Data were obtained from the CombAT trial. Effectiveness was measured in terms of quality adjusted life years (QALYs). Health care resources were defined by an experts' panel, and unitary costs were obtained from published Spanish sources. Pharmacologic cost is expressed in PTP_{WAT}; in the case of TAM, the generic price is used, in the case of DUT + TAM the price of a fixed dose combination is used. Costs are expressed in 2010 Euros.

Results: combination therapy with DUT + TAM produces an incremental effectiveness of 0.06QALY at year 4 and 0.4QALY at year 35. DUT + TAM represents an incremental cost of € 810.53 at 4 years and € 3,443.62 at 35 years. Therefore, the ICER for DUT + TAM versus TAM is € 14,023.32/QALY at year 4 and € 8,750.15/QALY at year 35.

Conclusions: initiation treatment with DUT + TAM represents a cost-effective treatment versus TAM, the most used treatment in Spain, due to the fact the ICER is below the threshold that usually allows a technology to be considered as cost-effective.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es una de las patologías más frecuentes del varón. Se caracteriza por un crecimiento crónico y progresivo de la glándula prostática, lo que produce una obstrucción del flujo de salida de orina, manifestándose clínicamente en los denominados síntomas del tracto urinario inferior (STUI)¹. En fases más avanzadas la obstrucción del flujo puede hacerse crónica, apareciendo complicaciones como retención aguda de orina (RAO), infección o insuficiencia renal². Asimismo, los pacientes pueden requerir cirugía debido a la propia enfermedad o por alguna de las complicaciones.

En la actualidad, existen dos alternativas farmacológicas posibles para el tratamiento de la HBP, los antagonistas de los receptores alfa-adrenérgicos (bloqueadores α) utilizados para tratar los STUI del paciente, y los inhibidores de la 5-alfa reductasa (5-ARI) que actúan sobre la progresión de la enfermedad. En España el tratamiento más utilizado es el bloqueador α uroselectivo tamsulosina.

Recientemente se ha comercializado la combinación a dosis fija de tamsulosina con el 5-ARI dutasterida (DUT). El estudio clínico CombAT³ puso de manifiesto que en pacientes con HBP moderada-grave con riesgo de progresión, la combinación muestra una eficacia superior en la reducción del riesgo de RAO y/o cirugía a la monoterapia con tamsulosina (TAM).

En un entorno sanitario como el actual, donde los recursos son limitados, se hace necesario establecer prioridades para poder tomar decisiones sobre la asignación de los recursos sanitarios y la adopción de nuevas tecnologías. Este hecho se hace especialmente importante en el caso de enfermedades crónicas y de elevada prevalencia como la HBP, que consumen una parte importante de recursos

sanitarios. La evaluación económica es una herramienta a disposición de los gestores para la toma de decisiones, ya que permite evaluar las diferentes intervenciones sanitarias no sólo desde la perspectiva de la eficacia, sino también en función de criterios de eficiencia. Dentro de la evaluación económica uno de los análisis más utilizados son los estudios coste-efectividad, que permiten establecer una relación entre los resultados en salud obtenidos (por ejemplo hospitalizaciones evitadas, años de vida ganados)⁴ y los recursos consumidos (costes).

El objetivo de este estudio fue evaluar, a partir de los resultados de CombAT³, la relación coste-efectividad de iniciar el tratamiento con la combinación DUT y TAM frente a TAM en monoterapia, el tratamiento más usado en la práctica clínica española, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Material y métodos

Para poder evaluar las diferencias en costes y efectividad de iniciar el tratamiento con la combinación DUT + TAM frente a TAM en monoterapia, se diseñó un modelo económico semi-Markov en función del estudio CombAT³.

El modelo fue construido siguiendo las recomendaciones metodológicas publicadas^{5,6}, especificándose la población incluida, el horizonte temporal, la perspectiva, la tasa de descuento, así como realizándose un análisis de sensibilidad para verificar la robustez de los datos.

Descripción del modelo farmacoeconómico

El modelo de Markov es una técnica de evaluación farmacoeconómica ampliamente utilizada. En este tipo de modelo la

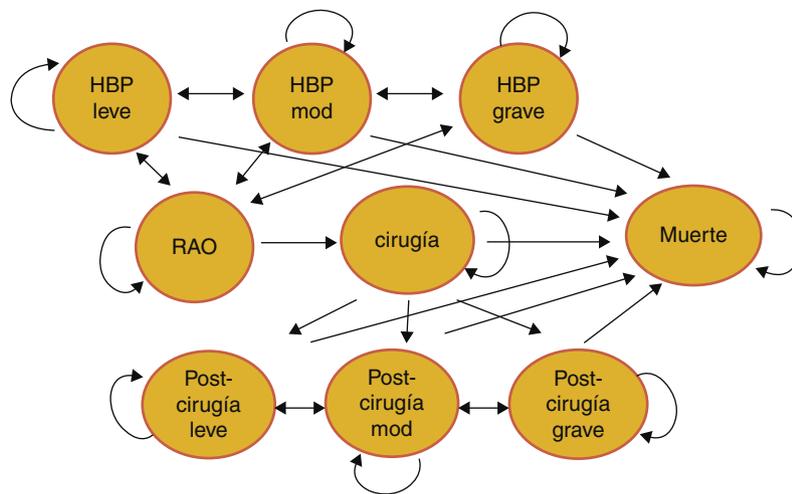


Figura 1 Representación gráfica del modelo de Markov utilizado en el estudio.

patología estudiada se divide en un número finito de estados de salud por los que los pacientes transitan a lo largo de periodos discretos de tiempo (ciclo de Markov), según una serie de probabilidades de transición entre estados. Asignando una estimación del uso de recursos sanitarios a cada uno de los estados de salud y, posteriormente, repitiendo esta asignación durante todo el horizonte temporal del modelo, resulta posible calcular los costes totales que se obtendrán en los pacientes incluidos en el modelo⁷.

El modelo diseñado consta de 9 estados de salud por los que el paciente puede transitar (fig. 1). Los estados se han definido en función de la situación clínica del paciente (HBP leve, moderada o grave) y de las complicaciones que pueda sufrir (RAO y/o cirugía). Adicionalmente, se ha añadido el estado absorbente de muerte al que los pacientes pueden evolucionar en cualquier momento del modelo, ya sea a causa de la propia HBP, de las complicaciones sufridas o de cualquier otra causa. Cada ciclo tiene una duración de 3 meses durante los 4 primeros años, de acuerdo a las visitas de seguimiento realizadas durante el estudio CombAT³, y de un año a partir del quinto año de seguimiento.

En el modelo se incluyeron varones con HBP moderada-grave con riesgo de progresión (definido por volumen prostático $\geq 30 \text{ cm}^3$ y PSA: 1,5-10 ng/ml) mayores de 60 años, de acuerdo a la población incluida en el estudio CombAT³. La distribución inicial de los pacientes se realizó a partir del estudio de Miñana et al⁸, que estudia la distribución de los pacientes en las consultas de urología de España en función de su gravedad clínica.

Se utilizó un primer horizonte temporal de 4 años, que corresponde con el tiempo máximo de seguimiento de los pacientes en el estudio CombAT³. Al tratarse de un tratamiento crónico, y de acuerdo con las recomendaciones metodológicas de este tipo de estudios^{5,6}, se realizó un segundo análisis considerando un horizonte temporal de 35 años, que permite adaptar el modelo en un tratamiento de por vida⁹. La perspectiva utilizada fue la del SNS español.

Probabilidades de transición

Las probabilidades de transición entre estados de salud se obtuvieron a partir de los datos de eficacia clínica de las

ramas de tratamiento TAM y DUT + TAM del estudio CombAT³ (tabla 1). A partir del quinto año, al no existir datos de seguimiento de pacientes, se asumió que los pacientes evolucionarían igual independientemente del tratamiento¹⁰.

Uso de recursos sanitarios y costes asociados

El uso de recursos sanitarios directos asociado a cada estado de salud se obtuvo de un panel de tres médicos de atención primaria y uno de urología con amplia experiencia en el tratamiento de la HBP, autores del documento consenso "Criterios de derivación en HBP para atención primaria"¹¹. Los costes unitarios de los recursos sanitarios proceden de las tarifas publicadas por las Comunidades Autónomas. El coste del tratamiento farmacológico se expresa en PVP-IVA¹². En el caso del tratamiento con TAM, se utilizó el precio de los genéricos en el momento del desarrollo del modelo (TAM EFG); en el caso de DUT + TAM se utilizó el precio de la combinación a dosis fija (Duodart®). Posteriormente, y teniendo en cuenta que en España el 68,7% de las ventas (unidades) de TAM corresponden a los medicamentos de liberación modificada¹³ (Omic Ocas® y Urolosin Ocas®), se realizó un segundo análisis utilizando el precio de dichos medicamentos.

Tabla 1 Probabilidades de transición entre los estados de salud, según resultados del estudio CombAT³

	TAM	DUT + TAM
<i>Tasa de RAO</i>		
Tasa anual/ 100 personas	1,768	0,549
Ciclo anual	0,018	0,005
Ciclos 3 meses	0,004	0,001
<i>Tasa de cirugía</i>		
Tasa anual/ 100 personas	2,036	0,613
Ciclo anual	0,009	0,006
Ciclos 3 meses	0,002	0,001

DUT: dutasterida; RAO: retención aguda de orina, TAM: tamsulosina.

Tabla 2 Años de vida ajustados por calidad (AVAC) asociados a cada estado de salud¹⁶⁻¹⁹

Estado de salud	AVAC
Persona asintomática	1
HBP leve	0,99
HBP moderada	0,9
HBP grave	0,79
RAO	0,25
Cirugía	0,25
Estado poscirugía sin síntomas	1
Estado poscirugía - sintomatología leve	0,99
Estado poscirugía - sintomatología moderada	0,89
Estado poscirugía - sintomatología grave	0,7
Muerte	0

Se aplicó una tasa de descuento anual del 3% para corregir la menor valoración de los costes y los resultados de efectividad en el futuro⁶. Todos los costes se expresan en euros del año 2010.

Expresión de resultados

Los resultados del modelo se muestran como el ratio coste-efectividad incremental (RCEI) de la combinación DUT + TAM frente a TAM, mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{costes}(DUT + TAM) - \text{costes}(TAM)}{\text{efectividad}(DUT + TAM) - \text{efectividad}(TAM)}$$

La medida de efectividad utilizada fueron los años de vida ajustados por calidad (AVAC). Se trata de una medida que indica la preferencia relativa de los pacientes por un estado de salud concreto según la expectativa de vida, la morbilidad o toxicidad asociada con una enfermedad o con un tratamiento¹⁴. Así, los AVAC pueden considerarse como la representación numérica del valor de la salud en un único índice que combina supervivencia (años de vida ganados) y calidad de vida¹⁵. El cálculo de los AVAC para el modelo se realizó a partir de estudios donde se definen las preferencias asociadas a cada estado de salud¹⁶⁻¹⁹. (tabla 2).

Análisis de sensibilidad

Se realizaron sucesivos análisis univariantes de sensibilidad con los parámetros que se consideró podrían sufrir más variación en la práctica clínica habitual, como la situación clínica de los pacientes, su edad o el nivel asistencial donde se realiza el seguimiento, entre otros. El análisis de sensibilidad tiene por objeto minimizar el impacto de la incertidumbre en los resultados del modelo.

Resultados

El uso de recursos sanitarios asociados a cada estado de salud, así como los costes unitarios de cada recurso desde la perspectiva del SNS se detallan en la tabla 3. Estos datos proceden de diferentes Consejerías de Salud y Servicios Sanitarios y han sido publicados en diversos Decretos, Leyes y memorias de instituciones.

Tabla 3 Uso de recursos sanitarios en pacientes con HPB y costes unitarios asociados

Uso de recursos	Coste unitario
TAM (tamsulosina EFG)	Tratamiento crónico 0,59 €/ día
DUT + TAM (Duodart®)	Tratamiento crónico 1,30 €/ día
Visita médico AP	Tres visitas primer año seguimiento anual 26,27 €
Visita urólogo	Tres visitas primer año y una visita en caso de empeoramiento o seguimiento anual 51,42 €
Análisis de PSA	Prueba anual 25,13 €
Sedimento de orina	Prueba anual 10,11 €
Ecografía abdominal	Prueba trianual en AP 2,53 €
Uroflujometría	Prueba trianual en urología 65,23 €
RAO	60% pacientes urgencias ambulatorias, 40% pacientes urgencias hospitalarias, 2% ingresados por insuficiencia renal, retirada de sonda, visita adicional a urólogo 238,86 €
Cirugía	65% resección transuretral, 35% adenomectomía prostática (80% sin complicaciones, 20% complicaciones), visita de seguimiento tras cirugía 2.808,33 €

Los resultados del modelo coste-efectividad muestran que el tratamiento de inicio con DUT + TAM mejora los resultados de salud de los pacientes, como resultado de la demostrada reducción en el riesgo de sufrir una RAO o cirugía.

Así, el tratamiento con DUT + TAM representa una eficacia incremental de 0,06 AVAC, con un coste incremental de 810,53 € a los 4 años frente a TAM. A los 35 años el tratamiento con DUT + TAM representa una eficacia incremental de 0,4 AVAC, con un coste incremental de 3.443,62 €.

El RCEI de DUT + TAM respecto a TAM es 14.023,32 €/AVAC a los 4 años y 8.750,15 €/AVAC a los 35 años (tabla 4). Se calculó el ratio CEI de DUT + TAM utilizando el precio de Omnic Ocas®. En este caso, los costes asociados al tratamiento en monoterapia con TAM aumentaron sin verse modificada la efectividad, lo que hizo que los costes incrementales de DUT + TAM frente a TAM se viesen reducidos a 364,70 € a los 4 años y a 1.729,77 € a los 35 años, resultando en un RCEI de 6.310,57 €/AVAC a los 4 años y 4.397,94 €/AVAC a los 35 años (tabla 5).

En España, aunque no existe un criterio unánime, se ha planteado que todos los tratamientos e intervenciones con un coste inferior a los 30.000 €/AVAC podrían considerarse coste-efectivos²⁰. A tenor de los resultados del modelo, que

Tabla 4 Resultados RCEI escenario 1 (tamsulosina EFG)

	AVAC	Coste	Efectividad incremental	Coste incremental	Coste/ AVAC
4 años					
TAM	3,35	1.373,90 €	0,06 AVAC	810,53 €	14.023,32 €/ AVAC
DUT + TAM	3,41	2.184,43 €			
35 años					
TAM	13,28	5.187,37 €	0,4 AVAC	3.443,62 €	8.750,15 €/ AVAC
DUT + TAM	13,68	8.630,99 €			

muestran un RCEI por debajo de los 30.000 €/ AVAC, puede considerarse que el inicio con la combinación a dosis fija DUT + TAM es un tratamiento coste-efectivo respecto a la monoterapia con TAM.

Análisis de sensibilidad

Se realizaron sucesivos análisis de sensibilidad univariantes modificando diferentes parámetros del modelo para estudiar si la relación coste-efectividad se veía modificada. Tal como muestra la [figura 2](#) el tratamiento de inicio con DUT + TAM sigue siendo un tratamiento coste-efectivo frente a TAM (RCEI < 30.000 €/ AVAC) al variar los parámetros considerados con mayor incertidumbre en la práctica clínica habitual.

Así, por ejemplo, al modificar la población de entrada del modelo, incluyendo sólo pacientes con HBP grave, el RCEI disminuyó hasta 9.878,25 €/ AVAC a los 4 años. Si por el contrario se modifica el seguimiento del paciente, realizándose sólo en urología, los costes del seguimiento aumentan y, por tanto, el RCEI también aumenta hasta 15.295,86/ AVAC a los 4 años, pero siempre por debajo del umbral de 30.000 €/ AVAC.

Se estudió asimismo si la relación coste-efectividad se vería alterada al modificar el descuento aplicado a los costes y los resultados. Tanto al aplicar un descuento mayor (5%) como al no aplicar descuento alguno, el tratamiento DUT + TAM sigue siendo un tratamiento coste-efectivo.

Discusión

A pesar de la creciente importancia de la evaluación económica en la toma de decisiones informadas, son pocos los estudios económicos publicados hasta la fecha en Europa acerca del impacto económico de las diferentes estrategias terapéuticas para la HBP, centrándose la mayoría en el estudio económico de las intervenciones quirúrgicas^{16,21,22}. De

hecho, este estudio es el primero publicado en España que evalúa el valor económico para el SNS de un nuevo medicamento frente al tratamiento farmacológico más utilizado en la práctica clínica.

Uno de los puntos críticos a la hora de desarrollar un modelo farmacoeconómico es el diseño del mismo, ya que debe representar de una forma precisa la enfermedad estudiada. En este caso, se diseñó un modelo de Markov, ya que es el que mejor permite representar la historia natural de las enfermedades crónicas, simulando, a través de los diferentes estados de salud, lo que ocurre en el proceso de la enfermedad²³.

En el modelo se estableció un horizonte temporal principal de 4 años, que corresponde con el tiempo máximo de seguimiento de los pacientes en el estudio *CombAT*³. Al tratarse la HBP de una enfermedad crónica, cuyas complicaciones aumentan con la edad del paciente, se quiso evaluar también los resultados de un tratamiento de por vida (35 años) de acuerdo a las recomendaciones metodológicas publicadas^{5,6}. En este escenario, el ratio coste-efectividad disminuye de 14.023,32 €/ AVAC hasta 8.750,15 €/ AVAC, indicando que el beneficio de la combinación DUT + TAM es más evidente a lo largo del tiempo.

La población incluida en el modelo se corresponde con los pacientes incluidos en el estudio *CombAT*³, pacientes con HBP moderada-grave y con riesgo de progresión (volumen prostático ≥ 30 cm³, PSA: 1,5-10 ng/ml). De acuerdo al estudio de Miñana et al⁸, este tipo de pacientes representa el 64% de los pacientes que acuden a las consultas de urología en España. Los resultados del modelo económico no podrían extrapolarse al resto de población con HBP al no tener datos de eficacia de la combinación DUT + TAM en otro tipo de pacientes.

Los resultados se expresaron en forma de coste por AVAC ganado, ya que esta medida permite no sólo realizar comparaciones entre tratamientos para la misma enfermedad, sino también hacer comparaciones entre tratamientos

Tabla 5 Resultados RCEI escenario 2 (tamsulosina Ocas®)

	AVAC	Coste	Efectividad incremental	Coste incremental	Coste/ AVAC
4 años					
TAM	3,35	1.819,73 €	0,06 AVAC	364,70 €	6.310,57 €/ AVAC
DUT + TAM	3,41	2.184,43 €			
35 años					
TAM	13,28	6.901,22 €	0,4 AVAC	1.729,77 €	4.397,94 €/ AVAC
DUT + TAM	13,68	8.630,99 €			

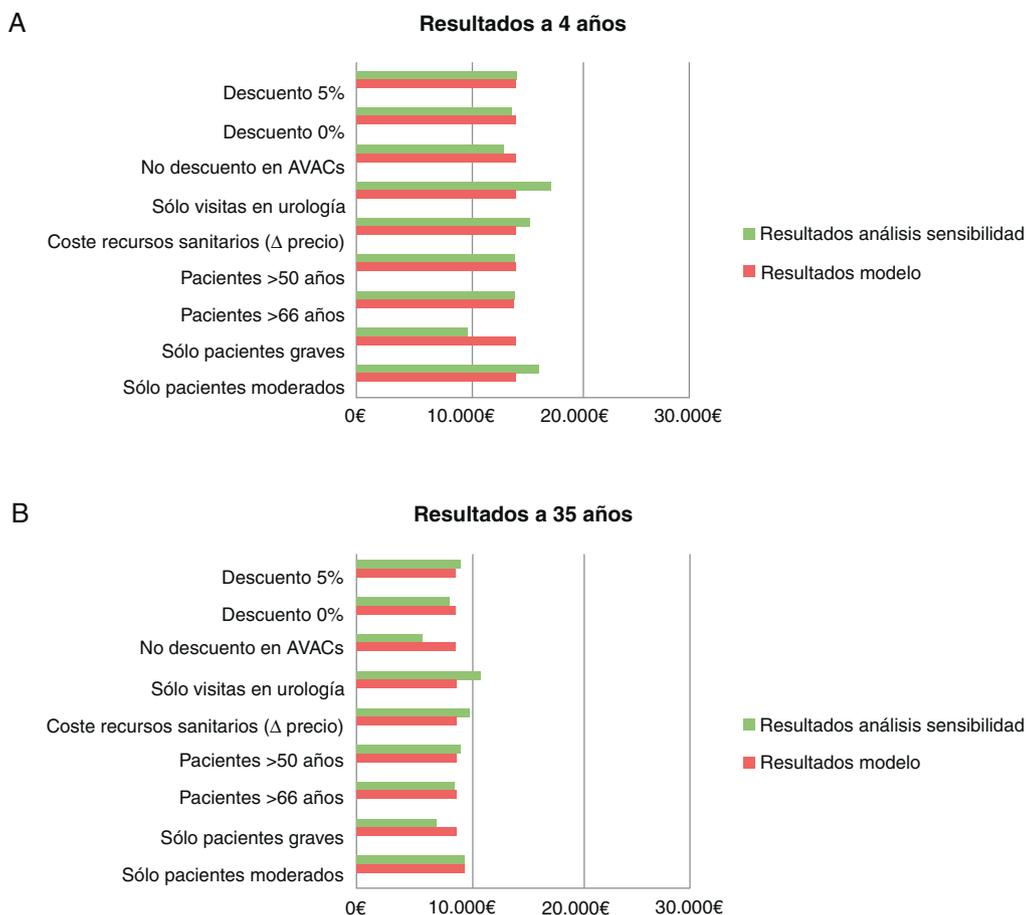


Figura 2 Resultados del análisis de sensibilidad.

destinados a problemas de salud diferentes. Teniendo en cuenta los costes/AVAC medios de otras patologías, se puede concluir que la combinación DUT + TAM sería una intervención con una eficiencia similar que el cribado de cáncer de mama (8.323 €/ AVAC)^{4,24} o el trasplante de corazón (11.290 €/ AVAC)^{4,24}. Cabe destacar también que los AVAC son una medida de resultados en salud cada vez más empleada por gestores y responsables, ya que permite tomar decisiones acerca de la distribución de los recursos sanitarios entre programas o intervenciones alternativas que compiten entre sí por dichos recursos.

Igualmente, los resultados de las evaluaciones económicas, expresados en costes/ AVAC se utilizan de forma rutinaria en Estados Unidos, Canadá y muchos países europeos en los procesos de financiación de medicamentos. Así, por ejemplo, en Estados Unidos y Canadá se considera que una intervención sanitaria es coste-efectiva y, por tanto, financiable, si el coste/AVAC es inferior a los 50.000 dólares²⁵. En el caso de Europa, Reino Unido y otros países europeos tienen el umbral fijado en 20.000-30.000 £/ AVAC²⁶. Como se ha mencionado anteriormente, en España los tratamientos con un coste/AVAC inferior a los 30.000 € podrían considerarse coste-efectivos²⁰, situándose la combinación DUT + TAM por debajo de dicho umbral.

Los resultados principales del estudio se calculan utilizando el precio de los genéricos de TAM. Sin embargo, según datos de mercado de IMS¹³, la TAM más utilizada en España no es la genérica, si no la de liberación modificada (Omic

Ocas® y Urolosín Ocas®), con un precio un 56% superior¹². Es por ello que se realizó un segundo análisis utilizando el precio de Omnic Ocas® para representar la práctica habitual española. En ese caso el RCEI de DUT + TAM disminuye hasta los 4.379,94 €/ AVAC a los 35 años, valor más alejado del umbral de 30.000 €/ AVAC.

En definitiva, los resultados del modelo coste/efectividad indican que el tratamiento de inicio con la combinación a dosis fija DUT y TAM en pacientes con HBP moderada-grave con riesgo de progresión, es un tratamiento coste-efectivo frente a monoterapia con TAM, que es el tratamiento más habitual en la práctica clínica²⁰. Sería recomendable poder realizar un seguimiento de los pacientes en tratamiento crónico para poblar el modelo con datos de efectividad recogidos de la práctica clínica.

Financiación

El estudio ha sido financiado por GlaxoSmithKline.

Conflicto de intereses

Los autores fueron incentivados por GlaxoSmithKline para reunirse y preparar el documento escrito.

Los Dres. A. Huerta y R. Palencia son trabajadores de GlaxoSmithKline.

Bibliografía

1. Pérez N, Ortega NM, Brenes FJ. Hiperplasia benigna de próstata. Documentos clínicos SEMERGEN. Área Urología. 1ªed. Madrid; Edicomplet. 2008. p. 9–17.
2. O'Leary MP. Lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia: Maintaining symptom control and reducing complications. *Urology*. 2003;62 Suppl 1:15–23.
3. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandi I, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol*. 2010;57:123–31.
4. Antoñanzas Villar FJ, Rubio-Terres C, Sacristán JA, Pinto JL, Prieto L, Rovira J. Análisis coste-efectividad en la evaluación económica de intervenciones sanitarias. *Med Clin*. 2004;122:505–10.
5. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010;24:154–70.
6. Mar J, Antoñanzas F, Pradas R, Arrospide A. Los modelos de Markov probabilísticos en la evaluación económica de tecnologías sanitarias: una guía práctica. *Gac Sanit*. 2010;24:209–14.
7. Rubio-Terres C, Echevarría A. Modelos de Markov: una herramienta útil para el análisis farmacoeconómico. *Pharmacoeconom Res Art*. 2006;3:71–8.
8. Miñana B, Layola M, Prieto M. Distribución de Severidad Clínica y Prevalencia de Criterios de Progresión en Consulta de Urología en Pacientes con Hiperplasia Benigna de Próstata en España. LXXIV Congreso Nacional de Urología. 12-15 Junio 2009: Abstract C-41.
9. Datos de mortalidad de varones mayores de 60 años (2001). Disponible en: http://www.who.int/whosis/database/life_tables/life_table_process.cfm?path=whosis,life_tables&language=english.
10. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole Jr GL, Dixon CM, Kusek JW. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *NEJM*. 2003;349:2387–98.
11. Castiñeiras Fernández J, Cozar Olmo JM, Fernández-Pro A, Martín JA, Brenes Bermúdez FJ, Naval Pulido E, et al. Criterios de derivación en hiperplasia benigna de próstata para atención primaria. *Actas Urol Esp*. 2010;34:24–34.
12. Base de datos del Medicamento del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. 2010. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>.
13. Base de datos IMS Health Dataview. Datos de ventas y prescripción en España. TAM. Agosto 2010.
14. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effective analysis for health and medical practices. *N Engl J Med*. 1977;296:716–21.
15. Froberg DG, Kane RL. Methodology for measuring health-state preferences-II: scaling methods. *J Clin Epidemiol*. 1998;42:459–71.
16. Amin EA, Amin M. Comparison of the cost-effectiveness of various therapies for common prostatic disorders. *Pharmacoeconomics*. 1992;1:357–69.
17. Baladi JF, Menon D, Otten N. An economic evaluation of finasteride for treatment of benign prostatic hyperplasia. *Pharmacoeconomics*. 1996;9:443–54.
18. Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH, Anderson RJ, Abdellatif M, Bruskewitz RC. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: A department of veterans affairs cooperative study. *J Urol*. 1998;160:12–6.
19. Bissonni RS, Lawler FH, Holtgrave DR. Transurethral prostatectomy versus transurethral dilatation of the prostatic urethra for benign prostatic hyperplasia: A cost-utility analysis. *Famil Prac Res J*. 1993;13:25–36.
20. Sacristán JA, Oliva J, del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit*. 2002;16:334–43.
21. Ahlstrand C, Carlsson P, Jonsson B. An estimate of the life-time costs of surgical treatment of patients with benign prostatic hyperplasia in Sweeden. *Scan J Urol Nephro*. 1996;30:37–43.
22. Lowe FC, McDaniel RC, Chmiel JJ, Hillman AL. Economic modeling to assess the costs of treatment with finasteride, terazosin, transurethral resection of the prostate for men with moderate to severe symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1995;46:477–83.
23. Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modeling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. 1998;13:397–409.
24. López y Casanovas G, Ortún Rubio V. *Economía de la salud, fundamentos y políticas*. Madrid: Ediciones Encuentro; 1998.
25. Gafni A, Birch S. Guidelines for the adoption of new technologies: a prescription for uncontrolled growth in expenditures and how to avoid the problem. *CAMJ*. 1993;148:913–7.
26. McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. The NICE Cost-Effectiveness Threshold. What it is and what it means. *Pharmacoeconomics*. 2008;26:733–44.